

**Primum nil nocere –
Zur Nutzen-Risiko-Bewertung
früher synthetischer
Arzneistoffe**

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Axel Schneider
aus Mannheim

Marburg / Lahn 2014

Erstgutachter: Prof. Dr. Axel Helmstädter

Zweitgutachter: Prof. Dr. Wolf-Dieter Müller-Jahncke

Eingereicht am Datum 14.05.2014

Tag der mündlichen Prüfung am 17.07.2014

Hochschulkennziffer: 1180

Danksagung

Es gibt viele liebe Menschen, denen ich es zu verdanken habe, dass diese Arbeit entstanden ist und mich in vielerlei Hinsicht unterstützt haben.

Sehr herzlich danken möchte ich:

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Axel Helmstädter für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Aber auch für seine schier unendliche Geduld mit mir, die immer wieder erstaunlich schnellen Korrekturen und die wertvollen Hinweise.

Herrn Professor Dr. Wolf Dieter Müller-Jahncke für die freundliche Übernahme der Zweitbegutachtung.

Herrn Professor Dr. Friedrich für den Vorsitz der Disputation.

Meiner Frau Daniela für die wichtige moralische Unterstützung und permanente Rücksichtnahme in dieser anstrengenden Zeit. Aber auch dafür, mich immer wieder zu motivieren, lange nächtliche Stunden am Schreibtisch zu sitzen, um auf den Abschluss hinzuarbeiten.

Meiner Tochter Clarissa, die viel zu oft auf mich verzichtet hat und sich nun freut, in den letzten Monaten, bevor sie in die Schule geht, mit ihrem Vater viele schöne Stunden zu erleben.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Ziel der Arbeit	3
2	Chloroform	13
2.1	Chloroform-Narkose 1847–1848	13
2.2	Die Chloroform-Narkose in Deutschland	17
2.3	Etablierung im Markt	20
2.4	Optimierung der Chloroform-Narkose	23
2.4.1	Reaktionen auf erste statistische Auswertungen	26
2.4.2	Louis Lewin 1881	33
2.5	50 Jahre Chloroform-Narkose	37
2.6	Ernst J. Gurlts Narkotisierungs-Statistiken in Deutschland: 1891–1897	40
2.6.1	Erster Bericht für das Jahr 1890	40
2.6.2	Zweiter Bericht für das Jahr 1891	42
2.6.3	Dritter Bericht für das Jahr 1892	45
2.6.4	Vierter Bericht für das Jahr 1893	46
2.6.5	Fünfter Bericht für das Jahr 1894	47
2.6.6	Sechster Bericht für das Jahr 1895 und 1896	48
2.7	Chloroform-Anwendungen in Deutschland Ende des 19. Jahrhunderts	51
2.7.1	Johann Freiherr von Mikulicz-Radecki: Breslauer Chloroform-Statistik 1896–1900	53
2.7.2	1906 Carl Ludwig Schleich: Retrospektive Bewertung der Chloroform-Narkose	60
2.8	Frühe Nutzen-/Risiko-Bewertung des Arzneimittels Chloroform	64
3	Antipyrin	71
3.1	Antipyrin - Chinizin oder Pyrazolon?	71
3.2	Antipyrin in klinischen Prüfungen 1884	78
3.3	Antipyrin im Jahr der Markteinführung 1885	95
3.4	Antipyrin 1886	100
3.4.1	Antipyrin 1887: Etablierung im Markt	108
3.4.2	Baruch Spitz: Erstbeschreibung einer toxischen epidermalen Nekrolyse	112
3.5	Antipyrin 1888	117

II

3.6	Antipyrin ab 1890	121
3.6.1	Louis Lewin	123
3.6.2	Lyman Frederick Kebler	128
3.6.3	Otto Seifert	133
3.7	Tierversuche mit Antipyrin von 1884 bis 1900	136
3.7.1	Antipyrin (1884)	136
3.7.2	Antipyrin (1890)	136
3.7.3	Antipyrin (1891)	137
3.7.4	Antipyrin (1900)	137
3.8	Exkurs: Antipyrin in Lehrbüchern 1890 bis 1920	139
3.9	Frühe Nutzen-/Risikobewertung des Arzneistoffes Antipyrin	141
4	Sulfonal	147
4.1	Einleitung	147
4.2	Die ersten Jahre mit Sulfonal: 1887 und 1888	150
4.3	Sulfonal 1889: Die Etablierung im Markt	167
4.4	1890: Zunahme der Nebenwirkungsmeldungen	171
4.5	1891: Todesfälle nach Sulfonaltherapie	173
4.6	Ab 1893: Sulfonal im Alltag	184
4.7	Umsatzabschätzung Sulfonal	194
4.8	Frühe Nutzen-/Risiko-Bewertung des Arzneistoffes Sulfonal	197
5	Zusammenfassung und Ergebnis	201
6	Verzeichnisse	208
6.1	Abbildungsverzeichnis	208
6.2	Tabellenverzeichnis	209
6.3	Quellen- und Literaturverzeichnis	210
6.3.3	Gedruckte Quellen und Literatur	210

1 Einleitung und Ziel der Arbeit

Nach Ansicht des Medizinhistorikers und -theoretikers Heinrich Schipperges (1918–2003) sind Heilmittel ohne Risiko per definitionem nicht möglich.¹ Wertungen von Risiken unterliegen allerdings verschiedenen Kriterien² und Parametern³. Einen universell gültigen Maßstab gibt es nicht. Allgemein gilt aber eine „Risikohandlung“⁴ als unerlaubt, wenn sie „erkennbar den Charakter eines Verletzungshandelns annimmt“. Im Gegensatz dazu ist eine Handlung erlaubt, wenn die Eintrittswahrscheinlichkeit eines Schadens „nicht sicher [...] sogar relativ unwahrscheinlich“ ist.⁵ Diese theoretischen Darstellungen spiegeln sich wie selbstverständlich in unserem pharmazeutischen Tagewerk wider. Kein Arzneimittel kommt zur Anwendung am Menschen, wenn nicht eine sorgfältige Untersuchung der Risiken bzw. der Nebenwirkungen sowie deren Auftretenswahrscheinlichkeit stattgefunden hat. Über den gesamten Vermarktungszeitraum und auch danach wird systematisch nach bekannten und vor allem unbekannten Risiken gesucht, um zu einem möglichst umfassenden Wissen über die Gefahren einer Arzneimitteltherapie zu gelangen. Ohne diese Arbeit, die bisweilen mit dem Oberbegriff „Pharmacovigilance Activities“ bezeichnet wird, ist es nicht mehr möglich, pharmazeutische Produkte in Verkehr zu bringen. Sofern über viele Jahre hinweg ein Risikoprofil zu einem im Markt befindlichen Arzneimittel erstellt wurde, können wir die daraus gewonnenen Erkenntnisse nutzen, um eine aufgetretene Nebenwirkung in ihrer Bedeutung für die Produktsicherheit einzuordnen.

Von pharmaziehistorischen Interesse ist es zu ergründen, ob und inwieweit Forscher im Zeitalter der Vernaturwissenschaftlichung der Medizin Methoden nutzten, um die Anwendung eines Arzneimittels zu rechtfertigen.

Ein früher Diskurs über das Für und Wider der Anwendung eines Arzneimittels ist bereits in der frühneuzeitlichen Anwendung von Antimon auszumachen. Nach Friedrich und Müller-Jahncke war es Paracelsus, der um 1520 auf das Antimon als Therapeutikum aufmerksam machte. In verschiedenen Werken ging Paracelsus auf purgierende

¹ Zitiert nach H. SCHADEWALDT (1981), S. 657.

² Vgl. S. BÖSCHEN (2002), S. 67–86.

³ Vgl. G. MAIO (2000), S. 386.

⁴ W. BONß (1995), S. 62.

⁵ S. BÖSCHEN (2002), S. 67–86.

Eigenschaften von Antimon-Verbindungen ein. Mitte des 16. Jh. entbrannte eine über 100 Jahre andauernde, überaus kontrovers geführte Diskussion um die Anwendung des Metalls und seiner Verbindungen. Dabei machten selbst Paracelsisten auf nachteilige Effekte bei der Therapie mit Antimon aufmerksam.⁶ Nach Davies war das Antimon sogar das erste Präparat, das in Frankreich behördlich verboten wurde.⁷

In Bezug auf die getrennte Beurteilung von Haupt- und Nebenwirkungen gibt Hickel an, dass die Wissenschaftler in der Neuzeit bis in das 17. Jh. nicht zwischen der indikationsbezogenen Wirkung und den Arzneimittel-Risiken unterschieden. Nach Hickel wäre diese Unterscheidung „eine Selbsttäuschung, eine Illusion“ gewesen, weil die Wirkung eines Arzneimittels als „ein Ganzes, nicht aufteilbar in „Haupt“ und „Neben“ gesehen wurde.⁸ Allenfalls sprachen Ärzte über Arzneimittel induzierte „iatrogene Erkrankungen“. Für die Zeit ab dem 17. Jh. sieht Hickel im Wesentlichen zwei Therapieansätze: Ersterer bestand in einer „langsamen, jederzeit rückholbaren, nur begrenzten Schaden anrichtenden Erprobung“ wie z.B. beim Antimon, der zweite in einer hemmungslosen Anwendung, die auch zum Tode führen konnte, wie zum Beispiel bei Behandlungen mit Quecksilber. Vom 18. bis Ende des 19. Jhs. fanden zudem starke Reizmittel in einer sogenannten „heroischen Therapie“ Anwendung. Diese Therapie-Form führte oftmals zum Tode. Entsprechend erkennt Hickel für Anfang des 19. Jhs. eine „Bereitschaft zur Gewalttätigkeit“, in der „niemals [...] die Rede von „Nebenwirkungen“ war. Erst mit den Werken von Louis Lewin habe die Nebenwirkungsforschung begonnen.⁹ Diese These scheint allerdings überholt. So berichtet Büttner 2010, dass die schädliche Wirkung eines Arzneimittels erstmals in der Medizinalordnung für Lippe-Detmold im Jahre 1789 Erwähnung gefunden habe.¹⁰ Offensichtlich war ihm nicht bekannt, dass der Terminus „Nebenwirkung“ sogar expressis verbis bereits über 20 Jahre früher in der Literatur vorkommt, z. B. in einem Werk, das im Jahr 1767 erschien. Hier benutzt der Arzt Johann Georg Ritter von Zimmermann (1728–1795), nach dem auch eine Auszeichnung für Mediziner für die Bekämpfung von Krebserkrankungen benannt ist, das Wort „Nebenwirkung“ im Zusammenhang mit der Anwendung von Antimon. So schreibt Zimmermann:

⁶ Vgl. C. FRIEDRICH / W.D. MÜLLER-JAHNCKE (2005), S. 327f.

⁷ Vgl. D. DAVIES (1999), S. 759.

⁸ E. HICKEL (1994), S. 51.

⁹ E. HICKEL (1994), S. 50–57.

¹⁰ Vgl. H. BÜTTNER (2010), S. 17.

„Da aber Herr Merk sehr wol einsah, daß das Mittel die zweckmäßige Wirkung in Absicht auf die Krankheit selbst nicht übel müsse gethan haben, so bat er den Arzt in der unwiderstehlichen Sprache des Wolwollens gegen die Menschen seine Brüder, die Sache doch ja nicht aufzugeben, zumal da der beschwerlichen Nebenwirkungen leicht könne abgeholfen werden.“¹¹

Wenn auch nur vereinzelt, so können doch eindeutige Hinweise auf eine getrennte Betrachtung von Therapie und deren Risiken durch Nebenwirkungen zur Mitte des 18. Jh. festgestellt werden.¹² Kürzlich wies Avorn darauf hin, dass auch die Fachpresse bereits im frühen 19. Jh. die Nebenwirkungsproblematik diskutierte, wobei seiner Ansicht nach die damaligen Möglichkeiten keine Abwägungen zu Nutzen und Risiken zuließen. Dieses sei, wenn überhaupt, erst im 20. Jh. möglich gewesen.¹³

Einen ausführlichen Überblick zur Nebenwirkungsproblematik bei der Anwendung vor allem von pflanzlichen Arzneimitteln, aber auch anorganischen Verbindungen sowie synthetischen Wirkstoffen gibt Myles. Dabei diskutiert er sehr ausführlich die Zeit vor dem 19. Jh. und führt aus, dass sich Wissenschaftler durchaus über toxikologische Eigenschaften von Arzneimitteln austauschten. Dass eine offen geführte Diskussion zwischen Pharmakologen und Technologen des 19. Jhs. über die Sinnhaftigkeit der Herstellung eines Wirkstoffes stattfand, ist indes bislang nicht nachgewiesen worden. Somit konnte Myles für das Zeitalter der pharmazeutischen Industrialisierung lediglich resümieren, dass mit der steigenden Verfügbarkeit von synthetischen Arzneimitteln ebenso die Meldungen von Nebenwirkungen oder Arzneimittel-Risiken zunahmen.¹⁴

Es scheint dennoch nicht exakt geklärt zu sein, ab wann der Begriff „Risiko“ im Zusammenhang mit Arzneimitteln Erwähnung findet. Der Beginn der Risikosemantik lässt sich mit dem bestehenden Fernhandel im 12. Jh. in Verbindung bringen.¹⁵ Der Transport von Gütern war mit der Gefahr des Verlustes der Waren, etwa durch Diebstahl oder andere unvorhersehbare Begebenheiten und Umwelteinflüsse, die z.B. die Transport-

¹¹ J. G. ZIMMERMANN (1767), S. 123.

¹² Das Wort „Nebenwirkung“ ist außerdem zu der Zeit und schon früher im Zusammenhang mit betriebswirtschaftlichen bzw. juristischen Themen literaturbekannt.

¹³ Vgl. J. AVORN (2012), S. 194.

¹⁴ Vgl. S. MYLES (2010), S. 391–399.

¹⁵ Vgl. K. JAPP (2000), S. 6.

schiffe zerstörten, verbunden. Um die finanziellen Schäden kontrollieren zu können, legten die Händler in den Geschäftsverträgen mit Formulierungen wie "ad risicum et fortunam ... " oder "pro securitate et risico ..." oder "ad omnem risicum, periculum et fortunam Dei" ... fest, wer im Falle des Verlustes den wirtschaftlichen Schaden zu tragen hatte.¹⁶ Als Begriff für finanzielles Wagnis oder Gefahr im Handelsgeschäft¹⁷ setzte sich das Wort Risiko seit dem 15. Jh.¹⁸ durch und rückte im 17. Jh. durch die Wahrscheinlichkeitsrechnung in das Interesse der Mathematiker.¹⁹ In angelsächsischen Ländern findet das Wort Risiko seit dem frühen 19. Jh. verbreiteten Gebrauch. Es stand als Synonym für die Wahrscheinlichkeit eines ungewünschten Effektes oder einer möglichen Gefahr. Auch hinsichtlich statistischer Erhebungen erlangte in der Folge England im Vergleich zum Rest von Europa eine Vorreiterstellung, was die Historikerinnen Eileen Magnello und Anne Hardy auf die schnell fortschreitende Industrialisierung und den damit verbundenen rasanten Anstieg der Bevölkerungsdichte in den Ballungszentren zurückführen.²⁰ Die damit einhergehenden sozialen Probleme, Krankheiten sowie das politische Interesse diese neuen gesellschaftlichen Probleme zu untersuchen, ebneten den Weg für statistische Auswertungen. Mithilfe dieser Zahlen gelang eine effektive Verdeutlichung komplexer Zusammenhänge. Bereits seit Mitte des 18. Jhs.²¹ kalkulierten englische Lebensversicherungen ihre Policen auf Grundlage statistischer Erhebungen und selektierten ihre Kunden entsprechend.²² Mit der Übernahme des Begriffes in das Versicherungswesen im Zeitalter der Industrialisierung ist auch eine Erweiterung des wirtschaftlichen Bereichs auf medizinische Belange zu verzeichnen. Mithilfe von Wahrscheinlichkeitsberechnungen und Statistiken konnte bestimmt werden, ob sich ein versicherter Patient mit seinem Gesundheitszustand innerhalb der Grenzen von definierten Normen befand.²³ Während der Zeit der aufstrebenden Industrialisierung erschien 1829 in England auch das erste Lehrbuch zur medizinischen Statistik von Francis Bisset

¹⁶ Vgl. N. LUHMANN (2003), S. 18.

¹⁷ Vgl. B. IRRGANG (2006), S. 15.

¹⁸ Vgl. D. LUPTON (1999), S. 5; sowie W.G. ROTHSTEIN (2008) S. 12. Im Jahr 1562 wurden in London mit den „Bills of Mortality“ eine Textanalyse über „plague deaths“ veröffentlicht. Diese statistische Erhebung beinhaltet Sterblichkeitstabellen, und Auswertungen zur Gesundheit der Bevölkerung. Sie gehört zu den ersten Vorläufern statistischer Erhebungen.

¹⁹ Vgl. W. FORTH / H. HABS / M. HABS (1988), S. 62–64.

²⁰ Vgl. E. MAGNELLO / A. HARDY (2002), S. vi.

²¹ Vgl. T. SCHLICH (2006), S. 1–3.

²² Vgl. T. SCHLICH (2006), S. 4.

²³ Vgl. D. LUPTON (1999), S. 6.

Hawkin „Elements of Medical Statistics“. Es gilt als das erste relevante Werk zur medizinischen Statistik.²⁴ Der Freiburger Medizinethiker Giovanni Maio fasst die Entwicklung dahingehend zusammen, dass er den Begriff des Risikos in der Heilkunde aus den Wirtschaftswissenschaften übernommen sieht.²⁵

Zweifelsohne ist es mit einem hohen Risiko behaftet, einen potenziellen Arzneistoff in einem frühen Stadium der Erforschung an Menschen zu verabreichen. Die ethische Verpflichtung der Ärzte, durch ihre Therapie kein zusätzliches Leid hervorzurufen steht zu diesem Zeitpunkt auf dem Prüfstand.²⁶ In dieser Stufe der Erprobung liegen weder eine bewiesene Wirksamkeit vor, noch gibt es Erkenntnisse über die Risiken.²⁷ Um den letztendlichen Nachweis einer Wirksamkeit zu erbringen, sind jedoch Versuche am Menschen zwingend erforderlich.²⁸ Wenn eindeutige Hinweise vorhanden sind, dass eine neue Substanz einen besonderen Nutzen für die Therapie hat, fällt die Rechtfertigung zur Durchführung einer Studie mit der neuen Verbindung leichter.²⁹ Um unbekannte Arzneimittelrisiken aufzudecken, sind klinische Studien ein probates Mittel,³⁰ da binnen kurzer Zeit an einem mehr oder minder vergleichbaren Kollektiv Untersuchungen durchgeführt werden können.

Erste Methoden für klinische Prüfungen entwickelten sich in der Zeit der Industrialisierung. Im Focus stand zunächst der Nachweis und die Erforschung der Wirksamkeit einer Substanz. Frühe wissenschaftliche Veröffentlichungen zu klinischen Prüfungen datieren bereits aus dem Jahr 1799. Dabei forderte Adolf Friedrich Nolde (1764–1813) zur Durchführung eines Versuches:

1. Qualitativ hochwertige Arzneimittelzubereitungen,
2. Kenntnis der Ätiologie und der Pathogenese der zu behandelnden Krankheit,
3. Überprüfung der Eignung der Probanden,
4. Exakte Verlaufsbeobachtung des Experimentes,

²⁴ Vgl. E. MAGNELLO (2002), S. VI.

²⁵ Vgl. G. MAIO (2002), S. 115.

²⁶ Vgl. C. M. SMITH (2005), S. 375.

²⁷ Vgl. R. TOELLNER (1985), S. 189, 191.

²⁸ Vgl. V. BALZ (2010), S. 90.

²⁹ Vgl. D. BUCHBERGER / J. METZNER (2005), S. 145.

³⁰ Vgl. M. PATZLAFF (2003), S. 627.

5. Reproduzierbarkeit der Versuche.³¹

Zum Ende des 18. Jhs. lassen sich auch Placebo-kontrollierte Studien nachweisen.³²

Zur selben Zeit verlangte auch Johann Christian Reil (1759–1813) für kontrollierte Versuche:

1. Unabhängigkeit des Prüfers,
2. Gleichheit der Versuchsbedingungen für alle Probanden,
3. Identische Krankheitsbilder in der Prüfung,
4. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse,
5. Exakte Protokollierung der Beobachtungen,
6. Genaue Terminologie,
7. Testung von Monosubstanzen.³³

Christian Gottfried Jörg (1779–1856) erweiterte die Methodik 1822 um:

1. Vorausberechnung des Erfolges,
2. Chemische, physikalische und naturhistorische Stoffanalyse,
3. Genaue, reine, naturgetreue und künstliche Bereitung des Arzneikörpers,
4. Zunächst Versuche an Gesunden, außerdem Selbstversuche und Tierversuche,
5. Exakte Beobachtung der Versuchspersonen,
6. Gewissenhafte und wahrheitsgetreue Dokumentation der Versuche.³⁴

1844 wurde in Wien das Komitee zur Vornahme von Arzneiprüfungen gegründet.³⁵ Josef Schneller (1812–1885), ein Mitglied dieses Komitees, bemängelte die geringe Experimentierfreude der Ärzte und forderte eine Reform der Arzneimittellehre. Dafür sollten die Punkte:

1. Pathologische Chemie,
2. Pathologische Anatomie,
3. Therapeutische Anatomie,
4. Tierexperimente,
5. Versuche am gesunden Menschen,
6. Versuche an kranken Menschen,

³¹ Vgl. G. GERKEN (1977), S. 10.

³² Vgl. U. TRÖHLER (1991), S. 2157.

³³ Vgl. G. GERKEN (1977), S. 12.

³⁴ Vgl. G. GERKEN (1977), S. 14.

³⁵ Vgl. G. GERKEN (1977), S. 29.

in die Ausbildung der Ärzte aufgenommen werden.³⁶

Schneller nahm die Prüfmethode von Christian Gottfried Jörg (1779–1856) auf, versuchte aber eine Objektivierung der Methode zu erreichen, indem er den Prüfer in Unwissenheit über die Testsubstanz ließ. Hinweise für eine Wirkung lagen für Schneller nur vor, wenn sie bei allen Testpersonen auftrat.³⁷ Unter den zwölf von Wiener Ärzten zwischen 1844–1846 getesteten Substanzen waren Tinkturen von Arnica, Belladonna, Digitalis, Scilla und Stramonium.³⁸ Die Ergebnisse wurden in der Zeitschrift des Komitees veröffentlicht.³⁹

Prominent setzt sich Mitte des 18. Jh. der französische Physiologe Claude Bernard (1813–1878) für klinische Studien ein.⁴⁰ Bernard war überzeugt, dass der Arzt das Recht und die Verpflichtung habe, Versuche durchzuführen, aber lediglich wenn dem Patienten ein Nutzen daraus erwachse. Einen Schaden solle der Patient nicht erleiden. Zusammenfassend gab Bernard an, dass Versuche, „die nur schaden können, verboten, jene, die harmlos sind, erlaubt, jene, die nützen können, geboten“ seien. Bernard war der Auffassung, dass „harmlose“ Versuche keiner besonderen „Rechtfertigungsproblematik“⁴¹ unterlagen.⁴²

Zur Medikalisierung der Gesellschaft trugen auch die durch Bismarcks Sozialgesetzgebung 1883 gegründeten Krankenkassen bei. In den darauf folgenden Jahren stieg der Arzneimittelverbrauch an.⁴³ Mit dem Krankenversicherungsgesetz war eine Grundlage geschaffen, das immer stärker organisierte Gesundheitssystem zu finanzieren. Arzneimittel entwickelten sich zu einer industriell hergestellten Massenware. Außerdem ließ die allgemeine Verbesserung der medizinischen Versorgung die Zahl der Arztbesuche und den Verbrauch an Arzneimitteln ansteigen.⁴⁴ Die chemische Industrie des 19. Jahr-

³⁶ Vgl. G. GERKEN (1977), S. 30.

³⁷ Vgl. G. GERKEN (1977), S. 34.

³⁸ Vgl. G. GERKEN (1977), S. 32.

³⁹ Vgl. G. GERKEN (1977), S. 29.

⁴⁰ Vgl. H. BÜTTNER (2010), S. 19.

⁴¹ G. MAIO (2002), S. 86.

⁴² Vgl. B. HEINRICHS (2006), S. 18f. Die Schlussfolgerung Bernards stammte aus dem Jahr 1865 im Zusammenhang mit der Rechtfertigung der Vivisection.

⁴³ Vgl. C. FRIEDRICH / W.-D. MÜLLER-JAHNCKE (2005), S. 422.

⁴⁴ Vgl. W. WIMMER (1994), S. 36.

hunderts⁴⁵ wiederum sorgte für einen kontinuierlichen Nachschub an neuen Substanzen⁴⁶. Nach der Medizinhistorikerin Claudia Wiesemann führte die neue vernetzte Versorgung der Patienten zu völlig neuen Behandlungsmöglichkeiten. So sieht sie in der sich entwickelnden Massenversorgung das Ende des „traditionellen Arzt-Patienten-Verhältnisses“.⁴⁷ Nutznießer dieser Entwicklung war insbesondere die Bürgerschaft.⁴⁸

Als staatliche Regulierungsbehörde wurde 1876 das Kaiserliche Gesundheitsamt gegründet. Die Befugnisse des Amtes waren allerdings sehr eingeschränkt.⁴⁹ Es war nur für die Regierung tätig. Ähnlich wie in England beobachtete es gesellschaftliche Effekte und fertigte zum Beispiel Mortalitätsstatistiken an.⁵⁰ Anfragen von Firmen erteilte das Amt stets Absagen, weil es seiner Ansicht dafür nicht eingerichtet war, für therapeutische Fragen seien die Kliniken zuständig. Planung und Ausführung von Tests mit neuen Substanzen wurde nicht als staatliche Aufgabe angesehen.⁵¹

Ging die Initiative der Untersuchung von neuen Substanzen in der zweiten Hälfte des 19. Jhs. noch von den Erfindern der Substanz aus, änderte sich dies ab dem beginnenden 20. Jh., da die pharmazeutischen Unternehmer selbst Gutachter zur Bewertung ihrer produzierten Arzneimittel beauftragten. Die Firmen Hoechst und Bayer richteten beispielsweise medizinisch-wissenschaftliche Abteilungen ein. Die Hersteller ließen Arzneimittel von „ersten Autoritäten“ in großen Kliniken testen. Wichtig für den Erfolg eines Präparates war die ständige Diskussion in der Fachpresse.⁵²

Am sogenannten Antimonstreit zeigt sich, dass schon seit der Frühen Neuzeit ein ausgeprägter und lang anhaltender Diskurs über Pro und Contra einer Arzneimittelanwen-

⁴⁵ Vgl. W. WIMMER (1994), S. 20; sowie W. SNEADER (2004), S. 4. Der Anstieg wurde auch dadurch unterstützt, dass man mit der Möglichkeit der synthetischen Herstellung nicht mehr von Naturprodukten und deren schwankenden Erträgen anhängig war.

⁴⁶ Vgl. B. WAHRIG / A. NEUBAUER-STOLTE (2009), S. 83; sowie P. RIDDER (1990), S. 83. Ab 1894 konnten Firmen versuchen ihre neu entwickelten „Arzneispezialitäten“ mithilfe des „Reichsgesetz zum Schutze der Warenbezeichnung“ zu sichern. Dies schützte jedoch keineswegs immer davor, dass Mitbewerber versuchten die gleiche Substanz durch eine andere Synthese, die nicht dem Schutz unterlag, herzustellen und ebenfalls zu vermarkten.

⁴⁷ Vgl. C. WIESEMANN (2006), S. 338.

⁴⁸ Vgl. C. FRIEDRICH / W.-D. MÜLLER-JAHNCKE (2005), S. 398.

⁴⁹ Erst 1978, mit dem Inkrafttreten der Neufassung des AMG aus 1976, bekam das damalige BGA die Rechte und die Pflichten beim Bekanntwerden von kritischen Situationen im Zusammenhang von Arzneimittel Anwendungen einzugreifen. Ab dieser Zeit mussten auch die Pharmafirmen in den Beipackzetteln Nebenwirkungen ausweisen.

⁵⁰ Vgl. W. FORTH / H. HABS / M. HABS (1988), S. 80.

⁵¹ Vgl. W. WIMMER (1994), S. 327.

⁵² Vgl. W. WIMMER (1994), S. 329f.

dung geführt wurde. Vergleichbares gilt auch für die klinischen Versuche des 19. Jhs., bei denen meist Reinalkaloide Gegenstand der Untersuchungen waren. Auch hier diskutierte die Fachwelt die Wirkungen. Solange es sich um Naturstoffe handelte, konnten die Mediziner auf einen mehr oder minder fundierten traditionellen Erfahrungsschatz zurückgreifen und Prognosen für eine Verträglichkeit stellen. Auch bei diesen Substanzen gab es bereits Untersuchungen bezüglich deren Nebenwirkungen.⁵³ Mit der Entwicklung potenter synthetischer Arzneimittel hingegen war eine historisch begründete Risikoabschätzung nicht mehr möglich. Die Substanzen waren zunächst pharmakologisch völlig unbekannt, boten jedoch vielversprechende innovative Behandlungsmöglichkeiten. Mithin stellte sich die Frage, unter welchen Umständen und in welcher Dosierung eine solche synthetische Substanz überhaupt Menschen verabreicht werden durfte.

Da bislang diese Fragestellung noch nicht systematisch bearbeitet wurde, soll untersucht werden, ob und auf welche Weise frühe synthetische Arzneistoffe vor und in den letzten Jahren nach Markteinführung auf therapeutische Eignung getestet wurden und in wie weit in diesem Zusammenhang eine Nutzen-/Risiko-Bewertung stattfand. Exemplarisch wurden drei Vertreter synthetischer Substanzen des 19. Jhs. ausgewählt, die im Markt eine ausgeprägte Akzeptanz hatten. Erstes Beispiel ist das Narkotikum Chloroform, ein Arzneistoff aus der Mitte des 19. Jh., dessen therapeutischer Einsatz zu revolutionärem Erfolg, aber auch zu Todesfällen führte.⁵⁴ Der zweite untersuchte Wirkstoff ist das Phenazon (Antipyrin), das als frühes potentes fiebersenkendes Mittel weite Anwendung fand und heute noch in der Selbstmedikation gebraucht wird. Sulfonal, ein erstes Sedativum der Sulfon-Reihe, fand infolge fehlender unerwünschter narkotischer Effekte weite Verbreitung, bewirkte aber dennoch schwere Nebenwirkungen.

Als Untersuchungsmaterial dienten vor allem Veröffentlichungen zu therapeutischen Prüfungen in der medizinischen Fachpresse. Archivalische Zeugnisse standen nur sporadisch zur Verfügung, etwa in Form von Umsatzzahlen. Leider ist das Höchst-Archiv der Firma Sanofi bei Frankfurt zurzeit unzugänglich, die Sulfonal betreffenden Bestände des Bayer-Archivs sind marginal.

⁵³ Vgl. z.B. E. WEBER (1882).

⁵⁴ Vgl. K. GODER (1985); sowie B. BOKOR-BILLMANN (2012); sowie L. BRANDT (1997).

2 Chloroform

Annähernd zeitgleich entdeckten der Amerikaner Samuel Guthrie (1782–1848), der Franzose Eugène Soubeiran (1797–1858) und der Deutsche Justus von Liebig (1803–1873) im Jahr 1831 das Chloroform. Die konkrete Formel entschlüsselte der französische Chemiker Jean-Baptiste André Dumas (1800–1884) 1832. Dumas schlug auch den Namen Chloroform vor, den er der Formylsäure abgeleitet hatte.¹ Die Forschungsarbeiten am Chloroform wurden aber nicht zur Entwicklung eines neuen Narkotikums durchgeführt, sondern dienten rein chemischen Interessen. Die Wirkung als Narkosemittel war zu dieser Zeit noch unbekannt.²

2.1 Chloroform-Narkose 1847–1848

Erste Hinweise zur anästhetischen Wirkung gab der Chirurg Marie Jean Pierre Flourens (1794–1867) bereits 1831.³ Die erste dokumentierte Anwendung des Chloroforms am Menschen führte der Londoner Arzt Jacob Bell am Middlesex-Hospital in London durch.⁴ Bell wurde auf das Chloroform durch eine „historische Notiz des Dr. Pereira“ (1804–1853) aufmerksam. Demnach war das aus Chlorkalk und Alkohol dargestellte Produkt mit dem Namen „Chloric ether“ oder „Terchlorid of Carbon“⁵ ein häufig verkauftes Produkt in London. Anfang 1847 testete Bell diese Substanz als Narkotikum im Rahmen von Operationen und bestätigte seine narkotisierende Wirkung. Er stellte aber keine weiteren Untersuchungen an, da Ether als Narkotikum bereits etabliert und Chloroform wesentlich teurer war.

Der Gynäkologe James Simpson (1811–1870) erlangte Aufmerksamkeit durch die Anwendung von Ether zur Therapie von Geburtsschmerzen und zur Senkung der Mortalität⁶ bei Amputationen. Nachteilig bei der Ether-Narkose waren insbesondere die

¹ Vgl. T. KEYS (1968), S. 54; und M. U. RIESER (1976), S. 30.

² Vgl. S. OPPLER (1883), S. 122; und L. F. MENCZER / P. H. JACOBSON (1992), S. 506–509.

³ Vgl. F. POVACZ (2007), S. 101.

⁴ Vgl. A. MARTIN / L. BINSWANGER (1848), S. 2f. und K.D. KARGER-DECKER (1984), S. 167.

⁵ Vgl. A. MARTIN / L. BINSWANGER (1848), S. 3.

⁶ Vgl. H. L. GORDON (1897), S. 115.

Emesis⁷ und die Abschwächung der Wehentätigkeit⁸, weshalb Simpson auf der Suche nach besseren inhalativen Narkosemitteln war. Hierfür testete er organische, leichtflüchtige sowie halogenierte Substanzen. Im Oktober 1847 wurde Simpson durch einen Hinweis des Apothekers David Waldie (1813–1889)⁹ aus Liverpool auf das Chloroform aufmerksam. Anfangs zweifelte er an der Wirksamkeit, da die Substanz seiner Ansicht nach ein zu hohes spezifisches Gewicht aufwies.¹⁰ Am 4. November 1847 führte er die ersten Testungen mit dem Chloroform durch. Sie bestanden darin, dass Simpson und zwei Assistenten einen Esslöffel Chloroform in ein Glas gaben und die Dämpfe inhalierten. Nach kurzer Zeit verloren Sie vorübergehend das Bewusstsein. Die Tests führte Simpson anschließend an Einzelpersonen fort. Zur Überprüfung, ob Chloroform auch analgetisch wirkte, wurden Schmerzreize gesetzt und beobachtet, ob der Proband eine entsprechende Abwehr-Reaktion zeigte.¹¹ Die Versuche Bells waren ihm soweit nicht bekannt.¹² Beeindruckt von der Wirkung des Chloroforms weitete er seine Versuchsreihen aus. Am 15. November 1847 veröffentlichte er seine auf 50 Anwendungen basierenden Ergebnisse.

Nach Simpson lagen die Vorteile des Chloroforms gegenüber dem Ether in:

- Der geringeren Substanzmenge, die für eine Narkose nötig war,
- Der schnelleren und stärkeren narkotisierenden Wirkung,
- Der leichteren Inhalation des Chloroforms, das angenehmer roch,
- Dem geringeren Preis der Chloroform-Narkose,
- Einem leichteren Transport, da nur geringe Mengen mitgeführt werden mussten,
- Der Verzichtbarkeit eines speziellen Inhalators zur Applikation.

⁷ Vgl. N. A. WYNNE, / M. H. Armstrong DAVISON (1970), S. 192.

⁸ Vgl. H. WULF (1998), S. 496.

⁹ Vgl. H. L. GORDON (1897), S. 105; und R. DEFALQUE / A. WRIGHT (2011), S. 1004, und K.D. KARGER-DECKER (1984), S. 165. In einer Fußnote erwähnte Simpson, dass sein Freund David Waldie ihm das Chloroform für einen Versuch ausdrücklich empfohlen habe. Die Zweifel Simpsons an der Wirksamkeit des Chloroforms waren so groß, dass er die Prüfsubstanz sogar kurzfristig in den Müll geworfen haben soll. In späteren Veröffentlichungen dankte Simpson Waldie allerdings für seine Empfehlung.

¹⁰ Vgl. W. FORTH / H. HABS / M. HABS (1988), S. 24.

¹¹ Vgl. F. POVACZ (2007), S. 102.

¹² Vgl. A. MARTIN / L. BINSWANGER (1848), S. 4.

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Salivation, oder Beklemmungen der Brust waren nicht festzustellen.¹³

Simpson stellte bei seinen Chloroform-Anwendungen lediglich leichten Husten zu Beginn der Inhalation fest.

Er blieb mit anderen englischen Ärzten bezüglich der Anwendungen des Chloroforms im Austausch,¹⁴ die sich im wesentlichen seinen Ansichten anschlossen. A. E. Hosack (1805–1871) sah ebenfalls für Chloroform viele Vorteile gegenüber dem Ether. Allerdings seien die bekannten „alarmierenden Nachwirkungen“ des Ethers, wenn auch im deutlich geringeren Ausmaß, ebenso vorhanden. Dennoch bevorzugte er Chloroform, da es sehr sicher sei, wenn es durch „besonnene Hände“ verabreicht werde.¹⁵

Am 28. Januar 1848 ereignete sich allerdings der erste Todesfall während einer Chloroform-Narkose, der nicht nur in der Fachwelt, sondern ebenso in der englischen¹⁶ Öffentlichkeit bekannt wurde.¹⁷ Die Patientin Hannah Greener (1833–1848) unterzog sich einer Operation an einem eingewachsenen Nagel ihres rechten großen Zehs. Als ihr der Arzt Dr. Meggison ein mit Chloroform gedränktes Tuch vor das Gesicht hielt, hinderte sie den Arzt nach zwei Atemzügen daran, die Narkose weiter fortzuführen. Die Dämpfe riefen in ihr unangenehme Gefühle hervor. Nach Aufforderung Meggisons, der schon einige Narkosen zuvor durchgeführt hatte, inhalierte Greener das Chloroform weiter bis zur Bewusstlosigkeit. Nachdem Puls, Atmung, Muskelspannung, Kneifen der Wange sowie Kontrolle der Pupille darauf schließen ließen, dass Greener narkotisiert war, wollte Meggison mit der Operation beginnen. Beim ersten Schnitt zeigte Greener aber unerwartet eine Schmerzreaktion. Daraufhin dosierte Meggison erneut unter Puls- und Atmungskontrolle Chloroform nach, woraufhin die 15-jährige vermutlich an Herz-Kammerflimmern verstarb. Wiederbelebungsversuche blieben erfolglos.¹⁸

¹³ Vgl. J. SIMPSON (1847), S. 5–22.

¹⁴ siehe hierzu L. STRATMANN (2003), S. 61; und J. SIMPSON (1848), S. 30–32.

¹⁵ Vgl. J. SIMPSON (1848), S. 31.

¹⁶ Vgl. L. BRANDT (1997), S. 81.

¹⁷ Vgl. A. MATSUKI / E. ZSIGMOND (1974), S. 152.

¹⁸ Vgl. M. GOERIG / H. BÖHRER (1994), S. 125 sowie L. STRATMANN (2003), S. 59f.

Simpson und John Snow (1813–1858), ein führender Londoner Anästhesist¹⁹, veröffentlichten Ihre Bewertungen zu dem fatalen Vorfall und kamen zu unterschiedlichen Meinungen. Simpson war der Auffassung, dass erst die Wiederbelebungsversuche Meggisons, die Gabe von Brandy und Wasser, den Tod des Mädchens hervorgerufen hätten. Einfaches Absetzen des Chloroforms mit Frischluftzufuhr und gegebenenfalls künstliche Beatmung hätten genügt, um die Narkose mit Chloroform zu beenden. Snow vermutete hingegen, dass die Wirkung des Chloroforms auf das zentrale Nervensystem wohl stärker als vermutet war. Auf Grund dessen hielt Snow die Applikation des Chloroforms mit einem Taschentuch für ungeeignet. Chloroform solle besser mit einem Inhalator appliziert werden,²⁰ eine entsprechende Apparatur hatte er bereits 1848 entwickelt.²¹

Nach einem weiteren bekannt geworden Todesfall, der während einer Zahnextraktion im März 1848 auftrat, änderten sich die allgemeinen positiven Bewertungen.²² Manche Autoren warnten schon im April 1848 zur Vorsicht bei der Anwendung von Chloroform.²³ Die Todesfälle hatten aber keinen Einfluss auf die weitere Verwendung des Chloroforms als Narkotikum. Nach wie vor galt es bei der Geburtshilfe, insbesondere bei komplizierten Geburten, als hilfreicher, schmerzstillender und relaxierender Wirkstoff.²⁴

¹⁹ Vgl. L. STRATMANN (2003), S. 6.

²⁰ Vgl. R. KNIGHT / D. BACON (2002), S. 1251; sowie N. BEREND (1850), S. 10.

²¹ Vgl. L. BRANDT (1997), S. 80.

²² Vgl. R. SELBY (1848), S. 190. und M. SPETER (1931), S. 263. Der erste Selbstmord mittels Chloroform ereignete sich am 8. November 1848.

²³ Vgl. J. SIMPSON (1848), S. 31.

²⁴ Vgl. W. NEWHAM (1848), S. 232 und H. BUDD (1848), S. 63, sowie H. H. WALSER (1857), S. 44.

2.2 Die Chloroform-Narkose in Deutschland

In Deutschland untersuchten Aloys Martin (1818–1891) und Ludwig Binswanger (1820–1880) ebenfalls bereits 1848 das Chloroform u.a. auf die Wirkung am Menschen als Narkotikum.²⁵ Ebenso wie die Chirurgen in England stellten sie „günstige“ Einflüsse der Chloroform-Narkose auf den Verlauf der Operation fest. Sie beschrieben die Wirkung als „rascher, markanter und eingreifender“ bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zum Ether. Darüber hinaus konstatierten sie eine „oftmals schnellere als gewöhnliche“ Wundheilung bei den Patienten, die unter Chloroform-Narkose operiert wurden.²⁶ Außerdem waren Geruch und Geschmack angenehmer gegenüber dem Ether. Für die Einleitung der Narkose empfahlen sie, die Atemluft des in Rückenlage gebrachten Patienten mit Chloroform zu sättigen, so dass der Patient rasch narkotisiert war. Andere Empfehlungen der Zeit gaben sogar vor, dass „Zutritt der atmosphärischen Luft“ nicht zugelassen werden sollte.²⁷ Dieses Procedere sollte dem Patienten ein übermäßig langes Exzitationsstadium ersparen und zu einer schnellen und tiefen Narkose führen. Positiv bewerteten die Ärzte, dass kein technisch aufwendiges Gerät für die Applikation notwendig war.²⁸ Ein Badeschwamm oder ein Tuch reichten aus. Als Nebenwirkungen nennen Martin und Binswanger vorübergehende Aufregung, tonisch-klonische Krämpfe, insbesondere die Mundsperrung und herabgesetzter Puls. Weitere Nebenwirkungen unterschieden Martin und Binswanger in subjektive und objektive Erscheinungen. Als subjektive Nebenwirkungen nannten sie die vom Patienten beschriebenen unerwünschten Wirkungen wie Kühle im Mund, brennendes, stechendes Gefühl in Lippen, Nase und Augen, leichter Hustenreiz, vorübergehende Atemnot wegen krampfhafter momentaner Verschlöpfung der Atemwege, Ohrenklingen, Herzklopfen, Schwindel, Schläfrigkeit, Taubheitsgefühl in den Fingern und Zehen. Die objektiven Nebenwirkungen bestanden aus den sichtbaren Reaktionen des Narkotisierten wie: Fallenlassen der Arme, Ausstrecken der Beine, Umsin-

²⁵ Vgl. H. H. WALSER (1857), S. 47. Ende November 1847 erlangte die Chloroform-Narkose Bekanntheit in deutschsprachigen Gebieten.

²⁶ Vgl. A. MARTIN / L. BINSWANGER (1848), S. 134, 145.

²⁷ Vgl. F. HEYFELDER (1848), S. 96.

²⁸ Vgl. H. H. WALSER (1857), S. 44.

ken des Kopfes, lallende Sprache, Pupillen-Veränderungen, Stöhnen. Bei Kontakt mit der Haut, zum Beispiel beim Auflegen eines getränkten Tuches, führte Chloroform zu Ekzemen. Martin und Binswanger vermuteten, dass dies von Verunreinigungen herührte.²⁹ Mit Hinblick auf die Vorteile gegenüber dem Ether bewerteten Martin und Binswanger „dass das Chloroform dem Aether nicht bloß vollkommen für die chirurgische Praxis ersetzt, sondern sogar vor letzterem unbedingt den Vorzug verdient.“³⁰

1850 äußerte sich der Arzt Karl Georg Neumann (1772–1850) dahingehend, dass von allen neu auf dem Markt erschienenen Wirkstoffen keiner größeres Aufsehen erregt habe als das Chloroform. So argumentierten die Kirchenvertreter, dass Kinder unter Schmerzen zu gebären seien, da dies der göttliche Anspruch von Seiten der Kirche an die Frauen war. Die neuen Möglichkeiten der Ärzte, mittels Chloroform die Geburt „wenigstens erleichtern“ zu können, konterkarierten die kirchlichen Wertevorstellungen.³¹ Die Kritik der Kirche an der Behandlung von Geburtsschmerzen legte sich erst, als in England Königin Viktoria den Prinzen Leopold unter Chloroform-Narkose zur Welt gebracht hatte.³² Anästhesist war John Snow, der mittels seiner selbst entwickelten Narkosemaske mit Verdampfer die Narkose durchgeführt hatte.³³

Neumann führte weiter aus, dass die bis dahin bekannten Mittel, wie zum Beispiel das Opium, teilweise lebensgefährliche Nebenwirkungen für Mutter und Kind hatten, was sich durch die Ethernarkose bereits erheblich verbesserte. Dennoch zeigte Ether auch problematische Effekte. So war die Narkosetiefe viel zu flach, was zu massiven Problemen während Operationen führte, weil Patienten unter dem Messer wieder spontan erwachten. Außerdem trat nach der Operation starke Emesis auf. Dabei platzen die frischen Operationswunden oftmals wieder auf, was zu schweren Komplikationen führte. Chloroform brachte, weil solche Wirkungen ausblieben, eine weitere Verbesserung für die Durchführung einer Narkose. Neben den schmerzstillenden Eigenschaften des Chloroforms beschrieb Neumann eine anregende Wirkung auf die Bronchialschleimhaut. Diese bot zwei Vorteile, zum einen expektorierenden Effekt, der für Lungenkranke vorteilhaft sein sollte, zudem eine forcierte Durchblutung der Lunge.

²⁹ Vgl. A. MARTIN / L. BINSWANGER (1848), S. 141–142; sowie H. IMLACH (1848), S. 656–658.

³⁰ Vgl. A. MARTIN / L. BINSWANGER (1848), S. 148; sowie M. SPETER (1931), S. 263.

³¹ Vgl. K.G. NEUMANN (1850), S. V.

³² Vgl. K.D. KARGER-DECKER (1984), S. 171; sowie C. N. NEMES (2011), S. 21.

³³ Vgl. H. WULF (1998), S. 499; sowie M. ZIMMERMANN (2007), S. 303.

Obwohl 1850 schon 48 potenzielle Todesfälle durch Chloroform in der Literatur bekannt waren³⁴ erwähnt Neumann keine Nebenwirkungen oder andere fatale Reaktionen in seinem Lehrbuch zur Heilmittellehre.³⁵ Auch der Arzt John Bennett (1804–1867) hielt die Anzahl von 48 Todesfällen für sehr gering, so dass er nicht davon ausging, dass der Nutzen des Chloroforms für die Chirurgie in Frage gestellt sei.³⁶ Zum ähnlichen Ergebnis kam auch der Hannoveraner Arzt Nicolas Berend (1835–1897). Er verglich die Anzahl der berichteten Todesfälle mit der „unzähligen Masse“ von erfolgreichen Chloroform-Narkosen. Berend konnte zwar keine exakte Angabe zur Anzahl aller Anwendungen geben, schätzte sie aber in die „hunderttausende“. Durch diese, „statistische Hinsicht“ wie er seinen Vergleich nannte, kam er zum Schluss, dass die Anzahl der fatalen Fälle „minutiös erscheinen, und bei der Entscheidung [...] kaum als ein gewichtiges Moment in die Waagschale fallen“ sollte. Auch wenn er die Anzahl an unerwünschten Wirkungen für vernachlässigbar hielt, war für ihn die Aufklärung jedes einzelnen Falles einer nicht erwünschten Wirkung wichtig. Auf der einen Seite konnte jede einzelne Meldung Hinweise auf ein potenzielles Risiko geben, also darauf, ob Chloroform doch für die Anästhesie zu gefährlich war und deswegen aus dem „einfachen humanen Grunde“ ausscheiden musste. Auf der anderen Seite bot die Untersuchung Ansätze, Kontraindikationen zu finden, um mögliche Gefahren vermeiden zu können.³⁷ Allerdings traten die Nebenwirkungen mit fatalem Ausgang sehr rasch und unerwartet auf.³⁸ Um geeignete lebensrettende Maßnahmen einzuleiten, blieb den Ärzten somit wenig Zeit. Aber dennoch betonte Berend, dass sich aus einem gelegentlichen Zwischenfall kein generelles Verbot der Anwendung ableiten lasse.³⁹

³⁴ Vgl. N. BEREND (1850), S. VI.

³⁵ Vgl. K.G. NEUMANN (1850), S. V–VIII.

³⁶ Vgl. L. STRATMANN (2003), S. 71.

³⁷ Vgl. N. BEREND (1850), S. VI–VII.

³⁸ Vgl. S. MYLES (2010), S. 186.

³⁹ Vgl. A. N. BERGMAN (1958), S. 604.

2.3 Etablierung im Markt

Der Jenaer Professor Xaver Schöman (1807–1864) sah 1857 die Vorzüge des Chloroforms in der schnellen und guten Wirkung. Das Haupt-Anwendungsgebiet war die Narkose bei Operationen und Geburten. Bei Operationen lag der Nutzen des Chloroforms vorwiegend in der Analgesie aber auch in der Muskelrelaxation, was manche operative Eingriffe erleichterte oder überhaupt erst ermöglichte. Die gewünschte Wirkung in der Gynäkologie lag im relaxierenden Effekt des Chloroforms. Die Verabreichung während der Geburt erzeugte keine Hemmung der Wehen. Darüber hinaus waren keine negativen Wirkungen auf Mutter und Kind bekannt. Damit hatte die Anwendung des Chloroforms bei der Geburt eine „vorzüglich(e) Geltung und Anerkennung“. Zur Inhalation empfahl Schöman 30 bis 100 Tropfen eines „guten, reinen, frischen“ Chloroforms auf eine Kompresse, ein Baumwolltuch oder einen Schwamm zu träufeln und vor Mund und Nase zu halten. Neben der bequemen Lagerung und der Entfernung aller beklemmenden Kleidungsstücke des Patienten, sollte bei der Applikation des Chloroforms unbedingt auf Luftzufuhr geachtet werden. Die Einleitung der Narkose war begleitet von Agitation, Konvulsionen, Delirien, Emesis, Miosis, Schwankungen der Körpertemperatur und Würgen. War der Patient betäubt, erschlafften seine Muskeln, die Pupillen erweiterten sich, tiefe langsame Atmung und flacher Puls waren zu beobachten. Die Empfindungen des Patienten beschrieb Schöman als anfängliches Brennen im Rachenraum, Husten und ein bedrückendes Brustgefühl. Danach sollte sich ein Eindruck der Leichtigkeit mit behaglichem Wärmeempfinden des ganzen Körpers einstellen. Anschließend komme es zum generalisierten Taubheitsgefühl sowie Schwarzwerden vor Augen, Verschwinden von Umwelteindrücken, Schwindel und schließlich zu einer sich unter lebhaften Träumen einstellenden Lähmung. Während der Narkose konnte es allerdings bei zu hohen Dosen sowie zu häufigem Nachdosieren zu einem Atemstillstand mit Todesfolge kommen. Deswegen war eine Überwachung des gleichmäßigen Pulses, der Atmung und der Mimik des Patienten wichtig, um eine Überdosierung erkennen und vermeiden zu können. Schon geringe Dosen zu Beginn einer Operation konnten eine tödliche Wirkung haben. Als Risikopatienten galten „an geistige(n) Getränke(n) gewöhnte Naturen“, die zur Narkotisierung höhere

Dosen benötigten.⁴⁰ Hinsichtlich weiterer Gefahrenquellen bezog sich Schöman auf die Angaben des Londoner Arztes Ancelon (1806–1886). Demnach galt ein gefüllter Magen während der Narkose als gefährlich. Zum einen bewirke er ein langsames Eintreten der Betäubung, zum anderen bestehe wegen Indigestion⁴¹ Lebensgefahr für den Patienten. Die Nebenwirkungen nach dem Absetzen des Narkotikums und Erwachen aus der Narkose waren Mattigkeit, Übelkeit mit Erbrechen, Kopfschmerzen aber auch Aufregung und gehobene Stimmung.

Schöman hielt die Anwendung des Chloroforms keineswegs für risikofrei. Er sah den Arzt in der Verpflichtung, die Nachteile einer Narkose dem wahren Nutzen gegenüberzustellen. Eine Narkose war nur bei Operationen erlaubt, bei denen die "zu überstehenden Schmerzen" sehr groß waren oder der Patient besonders empfindsam war und eine Narkose ausdrücklich wünschte. Lägen diese Voraussetzungen nicht vor, so sei die Narkose "vom therapeutischen Standpunkt aus mit zu rechtfertigen". Dies galt insbesondere für kleinere Operationen.⁴²

Neben den beiden wichtigsten Indikationen, Narkose in Chirurgie und Zahnheilkunde sowie Geburtshilfe gab der Arzt Johannes Ginschor 1864 die Therapie von Epilepsie, Asthma, Neuralgien, Tetanus, Trismus, Chorea, Kardialgien, Koliken, Eklampsie, Rheuma, Jucken am After und Hodensack als weitere Anwendungsgebiete an. Bei Erkrankungen wie Trismus oder Tetanus, bei denen eine orale Applikation nicht möglich war, sah Ginschor den besonderen Vorteil des Chloroforms in der inhalativen Wirksamkeit. Das Hauptanwendungsgebiet des Chloroforms lag aber in der Narkose für die Chirurgie oder der Geburtsheilkunde.⁴³

Die Chloroform-Narkose beschrieb Ginschor mit der Vorstellung, den Patienten „an den Rand des Abgrundes zu führen, dass er nicht ausgleiten kann, dass er vielmehr gerade auf der schmalen Grenze stehen bleibt, welche den Tod vom Leben trennt.“⁴⁴ Das Risiko, dass der Patient durch eine Narkose mit Chloroform verstarb, sah er vor

⁴⁰ Vgl. X. SCHÖMAN (1857), S. 537.

⁴¹ Vgl. N.N.22 (1850), S. 319.

⁴² Vgl. X. SCHÖMAN (1857), S. 536–544.

⁴³ Im Gegensatz zu englischen Kollegen, die nach Ginschor jeglichen Geburts-Schmerz mit Hilfe von Chloroform therapierten, folgt Ginschor seinen deutschen Lehrern wie Scanzoni, die bei leichten und regelmäßigen Geburten die eingetretenen Schmerzen bewusst nicht mit Chloroform bekämpften.

⁴⁴ J. GINSCHOR (1864), S. 13.

allem in Anwendungsfehlern der Anästhesisten. Sie ließen zu narkotisierende Patienten oftmals zu wenig Atemluft zukommen. Die wahrscheinliche Todesursache bestand im Herzstillstand, weswegen eine ständige Kontrolle des Pulses obligat war. Hinsichtlich allgemeiner Sicherheitsvorkehrungen, um das Todesfallrisiko zu minimieren, griff Ginschor Veröffentlichungen der Pariser Akademie aus dem Jahre 1848 auf, die folgende Vorgaben machten:

1. Bei vorliegenden Kontraindikationen, wie Lungen- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen keine Chloroform-Narkose durchzuführen.
2. Die Applikation eines Luft-Chloroform-Gemisches.⁴⁵
3. Das Stoppen der Applikation bei eingetretener Anästhesie und Wiederaufnahme bei Bedarf.
4. Das Verbot reines Chloroform zu benutzen und es zu hoch dosieren.

5. Der Patient darf erst 3–5 h nach einer Mahlzeit mit Chloroform narkotisiert werden. Als zusätzliche risikominimierende Maßnahme schlug Ginschor vor, die Dosis entsprechend der Schwere der Operation oder der persönlichen Schmerzempfindlichkeit des Patienten zu wählen. So bewertete Ginschor das Nutzen-Risiko-Verhältnis, indem er angab „bei Operationen von kurzer Dauer und geringer Schmerzhaftigkeit nicht zu chloroformieren, weil in solchen Fällen der Nutzen des Chloroforms in keinem Verhältnis zu der Gefahr, zu dem Schaden steht, welche möglicherweise das Chloroform anrichten kann.“⁴⁶ Demnach kam für kleinere Operationen wie eine Zahnextraktion oder eine Tenotomie (Sehnedurchschneidung) das Chloroform entweder gar nicht, oder höchstens in geringen Dosierungen infrage. Hierbei war die Dosis so zu wählen, dass sich der Patient in einem Stadium der Narkose befand, die einem „halbbewussten Träumen“ nahe kam. In diesem Stadium konnte der Patient durchaus noch seine Extremitäten bewegen oder Schmerzen empfinden.

Die Anwendung des Chloroforms während der Geburt bot den Vorteil, dass trotz Analgesie und Relaxation des Geburtsweges, Wehentätigkeit und Uteruskontraktion unbeeinflusst blieben. Seit Chloroform für Geburten angewandt wurde, kamen signifikant mehr Kinder lebend zur Welt.

⁴⁵ Vgl. L. STRATMANN (2003), S. 58. Snow spezifizierte die Chloroform-Konzentration in der Luft mit 5 %.

⁴⁶ J. GINSCHOR (1864), S. 19; sowie W. J. A. WERBER (1868), S. 198.

2.4 Optimierung der Chloroform-Narkose

Im selben Jahr, in dem Ginschor seine Anwendungshinweise zur Chloroform-Narkose in Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe veröffentlichte, gründete die Royal Medical and Chirurgical Society of London das erste Chloroform-Komitee. Ziel des Komitees war die Untersuchung der physiologischen-toxikologischen und therapeutischen Eigenschaften des Chloroforms. Hierfür verglich das Komitee die Wirkungen des Ethers sowie des Chloroforms auf Herz und Atmung. Das Komitee stellte fest, dass Ether im Gegensatz zum Chloroform den Puls nicht verlangsamte und eine geringere atemdepressive Wirkung hatte. Bei zu hohen Dosierungen konnte Chloroform die Herztätigkeit auch ganz unterbinden.⁴⁷ Das Komitee bewertete den Ether als weniger kritisch, wies aber gleichzeitig auf den für den Patienten überaus unangenehmen Geruch sowie den nur langsam eintretenden narkotischen Effekt hin.⁴⁸ Es folgte, „It might be expected that a mixture of these bodies would combine most of the required properties, and be at once more active and compendious than ether and less energetic than chloroform.“⁴⁹ Es sollte in einer Mischung zu drei Teilen Ether, zwei Teilen Chloroform und einem Teil Alkohol unter Luftzufuhr verabreicht werden.⁵⁰ Die Chloroform-Konzentration für die inhalative Narkose sollte zwei bis vier, maximal fünf Prozent betragen. Diese sogenannte AEC-Mischung fand aber nur in den USA größeren Anklang.⁵¹ Eine Lösung aus Alkohol, Chloroform und Ether hatte der Arzt Nunnely (1809–1861) bereits 1848 nach Veröffentlichung erster Todesfälle unter Chloroform-Narkose eingeführt.⁵² Auch der Londoner Kliniker George Harley (1829–1896) nutzte 1862 eine Alkohol-Chloroform-Ether-Mischung im Verhältnis 1:2:3 mit der Bezeichnung „ACE-Narkose“.⁵³

Bis 1867 schien die Empfehlung des Londoner Chloroform-Komitees im Deutschen Reich wenig Beachtung zu finden. Nach Otto Weber weigerten sich die deutschen

⁴⁷ Vgl. S. MYLES (2010), S. 188.

⁴⁸ Vgl. J. MORGAN (1872), S. 9–11.

⁴⁹ ROYAL MEDICAL AND CHIRURGICAL SOCIETY OF LONDON (1864).

⁵⁰ Vgl. F. POVACZ (2007), S. 103; sowie S. ANDERSON (2011).

⁵¹ Vgl. M. U. RIESER (1976), S. 38.

⁵² Vgl. C. N. NEMES (2011), S. 26.

⁵³ Vgl. B. KARGER-DECKER (1984), S. 178

Ärzte, Mischungen von Narkotika zu applizieren. Bis auf wenige Ausnahmen bevorzugte man das Chloroform in Reinform. So schreibt Weber 1867: „Fast überall wird chloroformiert, nicht ätherisiert.“⁵⁴ Weber sah den Nutzen des Chloroforms in der Schnelligkeit der gewünschten schmerzstillenden und narkotisierenden Wirkung. Er hob heraus, dass nicht nur die Probleme während der Operation gesehen werden müssten, denn im Vergleich zu anderen Narkotika habe das Chloroform eben keine Spätfolgen in der Rekonvaleszenz. Bei hohen Dosierungen konnten allerdings Übelkeit und Erbrechen auftreten. Neben Todesfällen, aufgrund von Herzstillstand, beschrieb Weber als Nebenwirkungen Agitation während der Narkose und vor allen Dingen Atem-Störungen. Der betäubende Effekt des Chloroforms führe dazu, dass der gebildete Schleim nicht wahrgenommen und abgehustet werden könne. Zusätzlich sei das Zurückfallen der Zunge mit Verlegung der Luftröhre möglich, was ebenfalls einen Atemstillstand begünstige. Damit die Patienten nicht erstickten, empfahl Weber, Sekrete aus den Atemwegen zu entfernen und die Zunge nach vorne zu ziehen. Bis die Wirkung des Chloroforms auf das Zentrale Nervensystem nachließ, sollte unter Zuhilfenahme von Strom die Bewegung für das Einatmen künstlich aufrecht erhalten werden. Hierfür sollten Nervenstränge entlang des Halses alle vier Sekunden elektrisiert werden. Dieses Verfahren konnte aber nur innerhalb der ersten Minuten nach Atemstillstand erfolgreich durchgeführt werden. Stehe keine entsprechende Apparatur zur Verfügung müsse der Patient beatmet werden. Aufgrund solcher Methoden zur Abwendung tödlicher Nebenwirkungen, die nach Weber in den vorausgegangen zehn Jahren erforscht und entwickelt wurden, sei die Chloroform-Narkose fortlaufend sicherer geworden. Er merkte außerdem an, dass die Gefahr durch Chloroform „sehr übertrieben“ werde.⁵⁵ Im Vergleich zu den geschätzt millionenfach erfolgreichen Chloroform-Narkosen, erschienen die „höchstens 150“ in der Fachliteratur berichteten Zwischenfälle überaus gering. Wenn der Arzt bei einer unerwünschten Nebenwirkung „den Kopf nicht verliert und nicht mit nutzlosen Versuchen den günstigen Augenblick verstreichen läßt“, könne eine Nebenwirkung sicher abgewendet werden. Obgleich Weber risikoabwehrende Maßnahmen angab, warnte auch er vor der Anwendung von Chloroform bei kleinen Operationen. Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis konnte nur in den Fällen angenommen werden, in „welchen wirklich die Höhe des Schmerzes

⁵⁴ O. WEBER (1867), S. 15.

⁵⁵ Vgl. O. WEBER (1867), S. 30.

die Gefahr, in welche der Patient durch die Darreichung des Chloroforms versetzt wird, einigermaßen aufwiegt.“⁵⁶ Nur erfahrene Narkotiseure sollten das Chloroform anwenden, um eine sichere Darreichung zu gewährleisten.

Der Arzt Carl Binz (1832–1930) griff 1869 die Ausführungen Webers über die Atemlähmung unter Chloroform-Narkose in seinem Lehrbuch zu den Grundzügen der Arzneimittellehre auf. Binz stellte fest, dass bei zu hohen Dosen zuerst die Atmung aussetzte, dann infolge dessen die Herztätigkeit sistierte und der Tod eintrat. Hierfür war keine toxische Dosis definierbar. Todesfälle traten auch bei gesunden Patienten nach Applikation von nur 4 g auf. In anderen Fällen konnten Narkosen ohne Todesfolge über 12 Stunden gehalten werden, wie sie zum Beispiel bei der Therapie von Tollwut oder Tetanus erforderlich waren. Als risikominimierende Maßgabe empfahl Binz, auf eine regelmäßige Atmung zu achten. Die Überwachung des Pulses war für ihn nachrangig. Binz erwähnte erstmalig eine Form des Ikterus als Nebenwirkung. Er vermutete, dass Chloroform schädlich auf die roten Blutkörperchen wirke.⁵⁷

⁵⁶ O. WEBER (1867), S. 30f.

⁵⁷ Vgl. C. BINZ (1869), S. 28f.

2.4.1 Reaktionen auf erste statistische Auswertungen

1872 veröffentlichte der irische Chirurg John Morgan einen statistischen Vergleich zwischen Ether, Chloroform und Mischungen aus beiden Substanzen. Diese statistische Erhebung beinhaltete die Todesraten bei Anwendung einzelner narkotisierender Substanzen in Relation zur Anzahl ihrer Verwendungen. Morgan wollte mit seiner Veröffentlichung vor allem auf die Gefährlichkeit des Chloroforms und die Sicherheit des Ethers als Narkotikum hinweisen und verwies darauf, dass seine Auswertungen deutlich zeigten, dass Ether weniger lebensgefährlich war als Chloroform.⁵⁸ Grundlage für seine Statistik waren veröffentlichte Vorfälle in Amerika und England. Seinen Ausführungen nach kamen unter 92.815 Ether-Anwendungen 4 Todesfälle, unter 152.260 Chloroform-Anwendungen 53 Todesfälle und unter 11.176 Anwendung der Mischungen beider Substanzen 2 Todesfälle vor. Morgan kam damit für den Ether auf ein Mortalitätsrisiko von 1:23.204, für Chloroform von 1:2.873 und für die Mischung von 1:5.588.

Agent employed.	Deaths. Inhalations.	Or,
Ether ...	4 to 92,815	1 to 23,204
Chloroform ...	53 to 152,260	1 to 2,873
Mixture of Chloro- form and Ether }	2 to 11,176	1 to 5,588
Bichloride Methy- lene ... }	2 to 10,000	1 to 5,000

Abb 1: Frühe Auswertung einer Narkosestatistik mit Darstellung der Todesfälle im Vergleich zu den Anwendungen

Aus diesen Zahlen schloss er auf eine achtfach höhere Gefährlichkeit des Chloroforms im Vergleich zu Ether und prophezeite eine Kehrtwende von der damals üblichen Chloroform-Narkose zurück zur Ether-Narkose, da das festgestellte Risiko von 1:23.204 einen „nominal amount“ darstelle.⁵⁹

⁵⁸ Vgl. J. MORGAN (1872), S. 21.

⁵⁹ Vgl. J. MORGAN (1872), S. 21–23.

Der österreichische Pharmakologe und Toxikologe Carl D. Ritter von Schroff (1802–1887) und sein Sohn Carl Ritter von Schroff (1844–1892) griffen die Statistik Morgans 1873 in ihrem Lehrbuch der Pharmakologie auf.⁶⁰ Sie übernahmen nicht die Bewertung Morgans, wiesen aber auf Grundlage der „statistischen Zusammenstellung(en) aus den letzten Jahren“ auf mögliche Gefahren hin. Bei der Chloroform-Narkose seien nicht nur absolut, sondern auch relativ die meisten Todesfälle zu verzeichnen. Trotzdem bevorzugte die Ärzteschaft auch nach Angaben dieser Autoren das Chloroform. Sie sahen den Vorteil des Chloroforms in der angenehmeren Applikation für den Patienten und der schnelleren und intensiveren Wirkung der Narkose. Der Verabreichung einer Mischung aus beiden Substanzen standen die beiden Pharmakologen kritisch gegenüber, da sie wegen unterschiedlichen Siedetemperaturen der Substanzen eine Trennung der Dämpfe befürchteten. Dies habe zur Folge, dass der Patient die Dämpfe doch wieder getrennt voneinander inhaliere, was zu unerwarteten Komplikationen während der Narkose führen könne.⁶¹ Eine ähnliche Meinung bezüglich Mischungen hatte schon Snow Ende der 1840er-Jahre vertreten.⁶²

Der Gießener Professor für Medizin Rudolf Buchheim (1820–1879) kam 1879 ebenfalls zu der Auffassung, dass bei Chloroform-Narkosen vermehrt Todesfälle zu verzeichnen seien, weshalb vermutlich „manche Ärzte“, wieder zur Ether-Narkose übergingen. Dabei ging er aber nicht darauf ein, ob er seine englischen oder deutschen Kollegen meinte.⁶³ Trotz der vielfachen Bedenken war Chloroform nach wie vor das am häufigsten verwendete Narkotikum. Selbst Buchheim empfahl Ether nur in Ausnahmefällen beim Vorhandensein eines Herzleidens, einer Anämie, oder anderer Krankheiten, bei denen die Anwendung des Chloroforms bedenklich erschien. Gerade für kritische Eingriffe, bei denen der Patient unbedingt völlig narkotisiert sein musste, wie z.B. Amputationen, Anwendungen von Glüheisen, Exarticulationen (Amputation an einem Gelenk), Resektionen (Entfernungen bestimmter Gewebeteile), Extirpationen von Geschwülsten (vollständige operative Entfernung), wurde Chloroform bevorzugt. Ebenso bei Eingriffen in der Geburtshilfe, wie Kaiserschnitte oder Wendungen bei fal-

⁶⁰ Vgl. C. D. R. v. SCHROFF / C. R. v. SCHROFF (1873), S. 491.

⁶¹ Vgl. C. D. R. v. SCHROFF / C. R. v. SCHROFF (1873), S. 482–491.

⁶² Vgl. N. BEREND (1850), S. X.

⁶³ Vgl. R. BUCHHEIM (1879), S. 550.

scher Kindslage. Buchheim führte weiter aus, Ether habe mitnichten eine Alleinstellung als Narkotikum, denn selbst die englischen Gynäkologen verabreichten bei sehr schmerzhaften Operationen und Eklampsie am liebsten Chloroform.

Eine Anwendungsbeschränkung für Chloroform sah Buchheim hingegen auch bei kleineren Operationen, außer der Therapie einer Luxation, da hier die muskelrelaxierende Eigenschaft des Chloroforms genutzt werden konnte. Für Eingriffe, bei denen der Patient aus therapeutischen Gründen bei Bewusstsein bleiben sollte, dazu gehörten Operationen im Mund, im Auge, Zertrümmerung von Blasensteinen lehnte Buchheim die Chloroform-Applikation ab.

Die hauptsächliche Risikoquelle für Todesfälle sah Buchheim in der Dosierung von Chloroform. Dabei war nicht die absolute Menge des Inhalationsnarkotikums, sondern die Konzentration der Chloroform-Dämpfe maßgeblich.⁶⁴ Hielten Patient oder Narkotiseur das mit Chloroform benetzte Tuch zu dicht vor Mund und Nase, war die Konzentration in der Atemluft und die damit verabreichte Menge pro Zeit zu hoch. Die günstigste Konzentration sollte bei zwei bis vier Prozent liegen, was der Empfehlung des britischen Chloroform-Komitees entsprach. In der Praxis reichte diese Konzentration allerdings oft nicht aus, um Patienten, die viel Alkohol tranken, zu narkotisieren. Bei dieser Patienten-Gruppe war eine deutlich höhere Dosierung nötig, was auch mit einem gesteigerten Mortalitäts-Risiko einherging. Um die Patienten trotzdem mit einer möglichst niedrigen Dosierung narkotisieren zu können, sprach sich Buchheim für eine subcutane Morphininjektion 20 Minuten vor⁶⁵ der Narkose aus.

Ein weiteres bekanntes aber kaum reduzierbares Risiko sah Buchheim in der Tatsache, dass Chloroform auch schon in weitaus geringeren Dosen, meist zu Beginn der Narkose, tödlich wirken konnte. Als Ursache vermutete er Verunreinigungen, die entweder

⁶⁴ Vgl. F. WITTE (1898), S. 6.

⁶⁵ Vgl. C. HUETER (1877), S. 673f. Die Injektion sollte Delirien und Erbrechen verhindern. Diese Methode wurde Ende der 1860er-Jahre von W.W. Greene und Claude Bernard propagiert. Bernard sah den Nutzen in der Morphin-Chloroform-Narkose 1875 darin, dass Morphin das Zentrale Nervensystem dämpfte und das Chloroform schon in geringeren Dosen narkotisch wirkte.

durch die Herstellung bedingt waren, oder durch Zerfall nach Lichteinwirkung⁶⁶ entstanden.⁶⁷

Die Todesraten der Chloroform-Narkosen gab Buchheim für Deutschland mit 1:10.000 an. Für England, wo schon 1877 die British Medical Association in Manchester Untersuchungen zu spontanen Todesfällen angestellt hatte,⁶⁸ galt eine Zahl von 1:3.500. Angesichts dieser Diskrepanz konnte das Ausmaß aller Risiken noch nicht „mit genügender Schärfe“ bestimmt werden. Buchheim stellte zwar fest, dass bei Operationen mit Chloroform-Narkose ungleich mehr Männer als Frauen ums Leben kamen, bezweifelte aber die gängige Schlussfolgerungen seiner Kollegen, dass Frauen eine „besondere Ertragungsfähigkeit für das Chloroform“ besäßen. Ebenso konnte Buchheim im Gegensatz zu anderen vorherrschenden Meinungen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Anzahl von Todesfällen in unterschiedlichen Altersgruppen feststellen. Vielmehr vermutete er bei Kindern unter fünf Jahren, alten und schwachen Patienten eine bessere Verträglichkeit.

Buchheim übernahm die üblichen Überwachungs-Maßnahmen zur Risikominimierung wie Kontrolle des Pulses und der Atmung. Bei Beobachtung von Unregelmäßigkeiten sollte das Chloroform sofort abgesetzt und der Patienten nach Kontrollieren und Freilegen der Atemwege künstlich beatmet werden. Hierfür standen die „elektrische Reizung“ oder konventionelle Beatmungsmethoden zur Verfügung. Hierdurch sollte zumindest der Tod durch Erstickten abgewendet werden.⁶⁹

Der Kieler Pharmakologe Frederik August Falck (1848–1826) widmete sich 1880 der Risiko-Analyse des Chloroforms. Falck analysierte Vergiftungen mit unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsarten von Chloroform. Im ersteren Falle nutzte er dokumentierte Selbstmord-Versuche durch orale Einnahme von Chloroform. Die Vergiftungssymptome zeigten sich durch starke lokale Reizungen der oberen Schleimhäute, Erbrechen, Delirien, rauschähnliche Zustände, Betäubung. Der Tod trat wenige

⁶⁶ Vgl. K. HARTKE / H. ALTHOFF (1987), S. 1213. Unter der Einwirkung von Licht, Sauerstoff und Feuchtigkeit wird Chloroform partiell oxidiert. Das primäre Reaktionsprodukt ist das Hydroperoxid, das entweder zu Chlorgas, Kohlendioxid und Salzsäure oder zur Sauerstoff, Salzsäure und Phosgen zerfällt.

⁶⁷ Vgl. auch L. WALDENBURG / C. E. SIMON (1870), S. 221.

⁶⁸ Vgl. S. MYLES (2010), S. 191.

⁶⁹ Vgl. R. BUCHHEIM (1879), S. 547–555.

Stunden nach der ersten Einnahme oder bis zu mehreren Tagen danach ein. Falck nutzte die gewonnenen Erkenntnisse für erste Angaben oral toxisch wirkender Chloroform-Dosierungen. Hiernach definierte er Dosen von 15 g Chloroform p.o. als zumindest schädlich. Dosen ab 40 g p.o., ohne ärztliche Hilfeleistung galten als sicher tödlich.⁷⁰ Für die Praxis weitaus wichtiger erschienen ihm hingegen die Erkenntnisse der Vergiftungssymptome nach Inhalation. Auch nach seiner Auffassung waren vereinzelt tödliche Vergiftungen durch verunreinigtes Chloroform aufgetreten. Als verantwortliche Verunreinigung definierte er den „Chlorkohlenstoff“. Um dieses Risiko zu minimieren, empfahl Falck die Anwendung eines durch Umsetzung von Chloral im basischen Medium hergestellten Chloroforms.⁷¹ Tatsächlich wurde das offizinelle Chloroform in einer zweistufigen Synthese aus Alkohol, Wasser und Chlorkalk hergestellt. Das Zwischenprodukt Chloral reagierte mit Calcium-Hydroxid zu Chloroform und Calciumformiat.⁷²

Als risikominimierende Maßnahme für die Einleitung und Erhaltung der Narkose nannte Falck die Einhaltung einer Chloroform-Konzentration von 3,5% in der Luft. Er bezog sich damit auf die vom britischen Chloroform-Komitee empfohlene Konzentration. Zudem sollten Puls und Atmung genau beobachtet werden. Die Überwachung dieser Vitalfunktionen empfahl auch die British Medical Association 1880, die mit Ihren Untersuchungen bereits 1877 begonnen hatte.⁷³ Sie stellte sowohl in Tierversuchen als auch durch Auswertungen von Berichten über fatale Nebenwirkungen einen gefährlich atemdepressiven Effekt bei gleichzeitiger Schädigung des Herzens fest.⁷⁴

Der allgemeine Ratschlag, neben der Atmung vor allem den Puls permanent durch Er tasten zu kontrollierten, war mit ausschlaggebend für die Verbesserung des von Etienne Jules Marey (1830–1904) entwickelten Sphygmographen.

⁷⁰ Vgl. F.A. FALCK (1880), S. 175f.

⁷¹ Vgl. F.A. FALCK (1880), S. 177.

⁷² Vgl. E. TAUBER (1881), S. 23.

⁷³ Vgl. S. ANDERSON (2011).

⁷⁴ Vgl. S. MYLES (2010), S. 191.

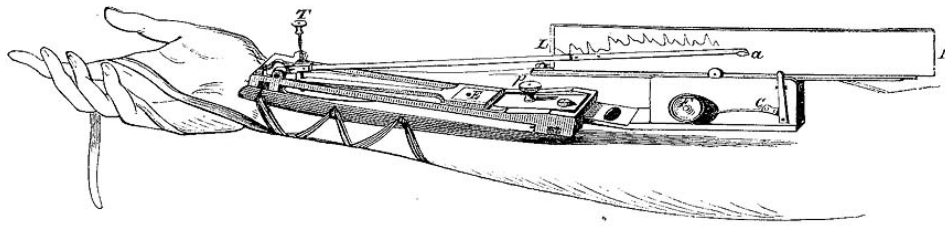


Abb 2: Sphygmograph nach Etienne Jules Marey⁷⁵

Diese Apparatur ermöglichte eine fortlaufende graphische Registrierung⁷⁶ des Arterienpulses am Handgelenk. Waren die Atmung oder Puls unregelmäßig, oder hatte der Patient eine cyanotische Färbung der Haut oder der Lippen sowie erweiterte Pupillen, war dies ein eindeutiges Zeichen für einen toxischen Dosisbereich. Abhilfe bei Atemstillstand sollte die künstliche Beatmung bieten. Um solchen Gefahren schneller begegnen zu können, empfahl Falk, die Narkose stets durch einen Assistenten durchführen zu lassen. Als nicht kunstgerecht stufte er die Selbstchloroformierung oder die Narkose durch den Operateur ein. Eine Operation sollte nur bei tiefer Narkose des Patienten begonnen werden. War der Patient nicht vollständig betäubt, konnte er einen Schock durch mangelnde Betäubung erleiden. Um 1880 definierten die Ärzte vier Schritte der Narkose, das Stadium der Aufregung, der Toleranz, in der die Operationen durchgeführt werden sollte, der Paralyse bei Überdosierung, und das Aufwachstadium nach Absetzen.⁷⁷ Diese Einteilung blieb bis Anfang des 20. Jh. erhalten. Die optimale Dosierung zum Erreichen des Toleranzstadiums war individuell verschieden. Die „therapeutisch anzuwendende Menge“ schwankte zwischen 1 und 60 g Chloroform. Als Risikopatienten nannte Falck Kranke mit Herz- und Lungen-Leiden, hier besonders diejenigen mit einer Herzverfettung wie sie bei Alkoholikern vorkam.

Die absoluten Anwendungszahlen und die genaue Anzahl der Todesfälle waren auch Falck nicht bekannt. Er nannte wie Buchheim eine Mortalitätsrate von 1:10.000 für das Deutsche Reich und von 1:3.500 für England. Zusätzlich erwähnte Falk noch eine für das deutsche Reich geschätzte Bewertung, die sich auf 0:30.000 [sic!] belief.⁷⁸

⁷⁵ E. CYON (1876), S. 159 und Taf. XI Fig. 2.

⁷⁶ Vgl. M. GOERIG / J. SCHULTE (1995), S. 429.

⁷⁷ Vgl. C. N. NEMES (2011), S. 20.

⁷⁸ Vgl. F. A. FALCK (1880), S. 175–179.

Entgegen der Prognosen der Vorjahre, die dem Chloroform das Ende als Narkotikum ankündigten, gab 1881 der Züricher Arzt Arnold Cloetta (1828–1890) an, dass Chloroform als inhalatives Narkotikum „am häufigsten in der Therapie“⁷⁹ Verwendung finde. Als Nebenwirkung der Narkose beschrieb er Reizungen der Augen und der Schleimhäute im Mund-Rachenraum. Weiterhin gab er Husten, vermehrte Schluckbewegungen, Übelkeit Delirien des Narkotisierten an. Gerade im Anfangsstadium der Narkose seien Erregungszustände aufgetreten, die mehr oder minder ausgeprägt seien. Insbesondere bei Männern, die „dem Alkoholgenuss ergeben“ waren konnte dieses Stadium bis zu 15 Minuten andauern und von tobsuchtsartigen Anfällen begleitet sein. Die vollständige Narkotisierung stellte sich hier oftmals erst nach eigentlich tödlichen Dosen ein.⁸⁰ Bei Kindern und Frauen sei das Erregungsstadium hingegen sehr kurz. Weiter beschreibt Cloetta, dass sich während der fortschreitenden Narkosetiefe Puls- und die Atemfrequenz verlangsamten und sich der Pupillendurchmesser veränderte; während dieses Stadiums konnte eine Emesis auftreten. Der Zustand der Narkose konnte mehrere Stunden erhalten werden. Unterstützend war noch eine subkutane Injektion mit 15 mg Morphin möglich. Symptom für eine Intoxikation, bei weiterer Gabe von Chloroform, war nach Cloetta eine oberflächliche Atembewegung, ohne dass der Patient dabei Luft einatmete. Dabei sollte die Haut blass, zyanotisch und mit kaltem Schweiß bedeckt sein. Um das Risiko eines Erstickungstodes abzuwenden genügte es nach den Angaben Cloettas, die Atembewegung wieder anzuregen. Nach Kontrolle der Atemwege könne dies durch Pressen des Unterleibes gegen das Zwerchfell oder Reiben der Haut, Brust und Gesicht mit einem kalten Tuch oder Peitschen zugänglicher Hautpartien erreicht werden. Anderen Mitteln wie Strom oder Riechmittel schrieb Cloetta keine Bedeutung zu, da sie bei einer nicht funktionierenden Atmung unwirksam seien. In jedem Falle sei das Todesfallrisiko unvermeidbar. Es gebe zwar Möglichkeiten das Risiko zu minimieren, allerdings bestand keine absolute Sicherheit. Haupttodesursache war nach Cloettas Ansicht die Asphyxie. Er hielt das Risiko allerdings für wenig bedrohlich und zitierte kurz eine englische Statistik von J. Morgan aus Dublin, die eine Sterberate von 53 Todesfälle auf 152.260 Inhalationen angab.⁸¹

⁷⁹ Vgl. A. CLOETTA (1881), S. 22.

⁸⁰ Vgl. E. TAUBER (1881), S. 25.

⁸¹ Vgl. A. CLOETTA (1881), S. 23–26.

2.4.2 Louis Lewin 1881

Der Arzt und Toxikologe Louis Lewin (1850–1929) führte 1881 aus, dass mittlerweile schon eine große Anzahl klinischer und experimenteller Beobachtungen zu unerwünschten Wirkungen des Chloroforms vorlägen. Ebenfalls exakt bestimmt seien die Erscheinungen, die dem Tod durch Chloroform vorangingen. Trotzdem sei die Ärzteschaft noch nicht in der Lage, die Ursachen des Chloroformtodes mit Sicherheit zu definieren. Die bis dahin gewonnen Erkenntnisse zu den Risiken der Chloroform-Anwendung teilte Lewin in drei Gruppen ein:

1. Die Beschaffenheit des Chloroforms
2. Die Art der Anwendung
3. Den geistigen und körperlichen Zustand des Kranken

Der Reinheit des Chloroforms schrieb Lewin einen besonderen Stellenwert zu. Seiner Ansicht nach waren Verunreinigungen für die Nebenwirkungen mitverantwortlich. Sie konnten entweder wissentlich eingebracht werden, wie zum Beispiel Alkohol und Ether oder herstellungsbedingt im Chloroform vorkommen. Lewin nennt hier Gemische von Acetalen, Chlorderivaten, Fuselöl, Äthylenchlorid, Ethylchlorid, Tetrachlorethylen, Ethylidenchlorid, Trichlorethylchlorid, Tetrachloräthylenchlorid, Chlorallyl, Amylchlorür, Aldehyden, Amylen. Als Qualitätsmerkmal für ein offizinelles Chloroform gab Lewin ein spezifisches Gewicht von 1,596 g/mL an. Ein besonders gereinigtes Chloroform sollte ein spezifisches Gewicht bei 15 °C von 1,502 g/mL, bei 17,5 °C 1,497 g/mL und bei 20 °C von 1,493 g/mL haben. Verunreinigungen mit Alkoholen, Ether, Äthylenchlorid und Amylen erniedrigten, Tetrachlorethylen, Trichlorethylchlorid, Tetrachlorethylchlorid erhöhten das spezifische Gewicht. Zudem sollte das Chloroform einen Siedepunkt zwischen 61–62 °C haben. Neben diesen Verunreinigungen waren auch Zerfallsprodukte, die während der Lagerung entstanden, verantwortlich für Nebenwirkungen. Lewin empfahl vor der Anwendung des Chloroforms eine Siedepunktbestimmung durchzuführen.⁸²

⁸² Vgl. L. LEWIN (1881), S. 206–207.

Auch für Lewin war die Inhalation von konzentrierten Chloroform-Luft-Gemischen gefährlich, da sie auffällig oft zu Todesfällen führten. Lewin verwies auf die Veröffentlichung des Chloroform-Komitees,⁸³ das die Todesfälle auf eine unzureichende Luftzufuhr zurückgeführt hatte. Zudem vermutete man einen negativen Einfluss des Chloroforms auf die Trigeminus-Nervenbahnen, was eine Verlangsamung der Pulsfrequenz oder einem Herzstillstand bewirke. Ein Chloroform-Anteil in der Luft von 4% hatte das Chloroform-Komitee als unkritisch bewertet, eine von 8 % galt als tödlich. Als Norm für eine Inhalation sollte 3,5 % gelten, das Maximum lag bei 4,5 %. Zwar gab es auf dem Markt zahlreiche neue Inhalations-Apparaturen, die eine exakte Dosierung ermöglichten, dennoch schätzte Lewin diese nicht sicherer oder einfacher in der Handhabung ein, als die bisherigen Chloroform-Körbe in der „Hand eines mit der Narkotisierung vertrauten Mannes“. Das Chloroform solle allmählich in kleineren Dosierungen bei „leichtem Zutritt frischer atmosphärischer Luft“ aufsteigend verabreicht werden.

Den Abschnitt über die Applikation des Chloroforms unter Beachtung des geistigen und körperlichen Zustandes des Patienten unterteilt Lewin in:

1. Die Idiosynkrasie gegen Chloroform
2. Psychische Depression
3. Körperliche Schwäche
4. Herzleiden, spezielle fettige Degeneration des Herzmuskels
5. Trunksucht.

Unter Idiosynkrasie verstand Lewin eine Abwehrreaktion des Körpers. Sie trat nur bei prädisponierten Patienten auf. Folgen waren Herzstillstand, Exantheme, oder Erbrechen.

Eine psychische Depression resultierte entweder daraus, dass der Patient eine besondere Furcht vor der Chloroform-Narkose hatte oder z.B. durch einen Unfall traumatisiert war.

Körperliche Schwäche resultierte nach Lewins Ansicht entweder aus einem langwierigen Leiden, einem starken Blutverlust oder einem ausschweifenden Lebenswandel. So

⁸³ Vgl. L. LEWIN (1881), S. 208f.

konnte nach Lewins Ausführungen bei „vorangegangener, unmäßiger Geschlechtsbefriedigung“⁸⁴ der Patient bei der Narkoseeinleitung sterben.

Ein Fettherz galt als gesicherter Risikofaktor bei der Durchführung einer Chloroform-Narkose. Lewin verwies auf Obduktions-Berichte zweier englischer Ärzte, die in einer Studie unter 56 Chloroformtodesfällen 18 und in einer zweiten Studie unter 60 Obduktionen 16 Patienten mit einer fettigen Degeneration des Herzens gefunden hatten.⁸⁵

Patienten die übermäßig viel und oft Alkohol konsumierten, benötigten höhere Dosen, zeigten im Anfangsstadium der Narkose starke Exzitation, einen hohen Muskeltonus, schrien, tobten und wehrten sich außergewöhnlich stark gegen die Narkose. Nach diesem Stadium hatten die Patienten eine röchelnde Atmung mit erhöhtem Risiko, an einem Kollaps zu sterben. Gründe für diese Reaktionen waren bis dahin noch nicht bekannt.⁸⁶ Lewin vermutete, dass der chronische Alkoholkonsum Veränderungen im Zentralen Nervensystem, dem Wirkort des Chloroforms, zur Folge habe. Als gesichert galt eine Mortalitätsrate bei narkotisierten Alkoholikern von 10–13 %.

Lewin resümierte seine ausführlichen Risikoanalysen in sehr kurzer Weise:

„Wir haben in Vorstehenden die Ursachen besprochen, die einzeln oder vereint zum Chloroformtode führen können, und die Symptome angedeutet, unter denen er eintritt. Glücklicherweise ist derselbe relativ selten – 1 : ca. 3000 Chloroformierten – und es ist anzunehmen, dass sich dieses Verhältniss mit der genaueren Erforschung der ursächlichen Momente günstiger gestalten wird.“⁸⁷

Hiermit griff Lewin, ohne eine Quelle zu nennen, das bis dahin allgemein in der englischsprachigen Literatur oft genannte Todesfallrisiko einer Chloroform-Narkose auf. Auch Lewin folgerte, dass das Todesfallrisiko tolerabel sei. Zudem war er der Auffassung, dass das Risiko noch gesenkt werden könne. Genaue Analysen der „leichteren

⁸⁴ L. LEWIN (1881), S. 212.

⁸⁵ Vgl. L. LEWIN (1881), S. 212.

⁸⁶ Vgl. L. LEWIN (1881), S. 213.

⁸⁷ L. LEWIN (1881), S. 214.

Zufälle“⁸⁸ sollten einen wesentlichen Beitrag dazu leisten. Zu diesen leichten Zufällen zählte Lewin die tonisch-klonischen Krämpfe der Kaumuskulatur, das Zurücksinken der Zunge mit Verlegung der Luftröhre, Erbrechen in allen Stadien der Narkose, reflektorische Apnoe, Aussetzen des Pulses, Sichtbarwerden von dunkelroten Flecken auf dem gesamten Körper während der Narkose, Ikterus, und der Urtikaria auf Haut und Schleimhäuten. Zur Minimierung der Risiken, die Lewin als „Chloroformzufälle“ bezeichnete, führte er Gegenmaßnahmen auf. Sie bestanden beim Vorliegen von Atemstillstand zum Beispiel im Hervorziehen der Zunge mit verschiedenen Geräten oder Handgriffen, freiräumen der Atemwege, Anregung der Atmung mit Riechmitteln oder anderen äußeren Reizen wie kaltem Wasser, verschiedenen künstlichen Beatmungstechniken, wie Beatmung mittels Blasebalg, Larynxkatheter, elektrischer Stimulierung des Zwerchfells. Auch bei Herzstillstand sollte unter Zuhilfenahme von Strom die Herztätigkeit wieder angeregt werden. Obwohl Erbrechen oft vorkam, schrieb Lewin dieser Nebenwirkung eine geringe Bedeutung zu. Er empfahl das Auflegen von kühlen Kompressen in der Magengegend oder die Gabe von Eisstückchen oder Champagner.⁸⁹

⁸⁸ L. LEWIN (1881), S. 215.

⁸⁹ Vgl. L. LEWIN (1881), S. 202–220.

2.5 50 Jahre Chloroform-Narkose

Der Mediziner Theodor Husemann (1833–1901) schrieb 1883, dass Chloroform „das am häufigsten in Anwendung gezogene allgemeine Anästheticum“ sei.⁹⁰ Als „allgemeines Anästheticum“ und zur Therapie von „Krampfkrankheiten“ habe das Chloroform eine starke Bedeutung im Arzneimittelschatz.⁹¹ Der Wirkmechanismus des Chloroforms war nach Angaben Husemanns vergleichbar mit demjenigen anderer im Markt befindlicher Anästhetika. Allerdings habe das Chloroform den Vorteil, bei der Einleitung einer Narkose eine kürzere Excitations-Phase hervorzurufen. Lediglich bei Alkoholikern komme es beim Einleiten der Narkose zu Halluzinationen und Delirien, die bis zu 15 Minuten anhielten. Ebenfalls erwähnte er örtlich irritierende Eigenschaften. Husemann hielt den Geruch des Chloroforms wegen der örtlichen Reizung der Schleimhäute bei der inhalativen Applikation für unangenehm. Seinen Angaben zufolge klagten Patienten über Brennen der Augen, Tränenfluss, Kratzen im Hals und Hustenreiz. Bei fortschreitender Narkose sollten diese Reaktionen aber nachlassen; es stelle sich ein angenehmes, behagliches Gefühl mit gehobener Stimmung ein. Insbesondere nach längeren Narkosen traten aber starke Würgereize mit Erbrechen, die bei weiblichen Patienten gelegentlich mit Lachen, Weinen und Schüttelfrost begleitet waren, auf. Bei „einigen“ Patienten konnte Husemann noch 24 Stunden nach der Narkose Spätfolgen feststellen. Sie zeigten sich durch „Eingenommensein und Schmerzen im Kopf“, Übelkeit, Ikterus. Die in der Literatur geschilderten Todesfälle während einer Chloroform-Narkose klassifizierte Husemann in drei Kategorien.

1. Todesfälle, die auf Grund der Operation, nicht aber wegen eines verabreichten Narkotikums eintraten. Auch schon vor der Einführung der Narkose sei es ja zu plötzlichen Todesfällen bei einer Operation gekommen.
2. Todesfälle, die Applikationsfehlern zuzuschreiben waren. Husemann verwies auf die von Snow empfohlene Luft-Chloroform-Konzentration von „8–5“⁹² Volumenprozent.

⁹⁰ Vgl. T. HUSEMANN (1883), S. 1017.

⁹¹ Vgl. T. HUSEMANN (1883), S. 1027.

⁹² Vgl. T. HUSEMANN (1883), S. 1024.

3. Todesfälle, die eindeutig durch die Chloroform-Narkose hervorgerufen wurden. Hier unterschied Husemann zwei Möglichkeiten. Zum einen plötzlich auftretender Herzstillstand, meist zu Beginn einer Narkose, bei kurzfristig weiter bestehender Atmung. Zum anderen Lähmung der Atmung entweder mit gleichzeitigem oder darauf folgendem Herzstillstand. Eine dunkle Färbung des Blutes war ein erstes Indiz für diese Chloroform-Asphyxie. Husemann folgte den gängigen Empfehlungen, die Atembewegungen des Patienten zu kontrollieren, für Frischluftzufuhr während der Chloroform-Applikation und für freie Atemwege zu sorgen. Bei Atemstillstand sollte der Patient künstlich beatmet werden. Notfalls müsse eine Tracheotomie durchgeführt werden. Atemstillstände stellten nach Ansicht Husemann „den größten Theil“ der unerwünschten Reaktionen dar. Durch Beachtung der Atmung eines mit Chloroform narkotisierten Patienten sowie der Sicherstellung einer korrekten Dosierung des Chloroform-Luft-Gemisches könnten „manche Fälle“⁹³ mit tödlichem Ausgang vermieden werden. Des Weiteren stellte Husemann fest, dass über die Hälfte aller Todesfälle bei kleineren Operationen, wie Zahnextraktionen, vorkamen. Dies führte er auf eine Narkose-Technik zurück, bei der der Patient schon in einem frühen Stadium der Narkose operiert wurde. Diese Praxis bewertete er als sehr gefährlich. Husemann bezieht sich für seine Einschätzungen dabei, ohne eine Quelle zu nennen, auf die in der Literatur zu findende „Statistik“ zu Chloroform⁹⁴ und bemerkt, dass in der „sog. Chloroformcasuistik“ eine Zunahme der Todesfälle festzustellen sei. Den Zahlen könne aber kein Vertrauen geschenkt werden. Husemann ging davon aus, dass nicht alle Todesfälle veröffentlicht wurden. In diesem Kontext zitierte er die Berichte der englischen Ärzte, die in der Zeit von 1857 bis 1863 197 Todesfälle zählten. Für 1870 bis 1880 zitierte Husemann aus der englischen Literatur die Angabe von 120 Chloroform-Todesfällen in Großbritannien. Weiterhin bemerkte er, dass das Verhältnis der Todesfälle zur Zahl der Anwendungen nicht bekannt sei. Die Einschätzungen von Nussbaum, die sich auf 10.000 Anwendungen beliefen, schätzte Husemann als „ziemlich willkürlich“ ein und sie seien auf keinen Fall zutreffend für die englischen Bewertungen. Hier war das Verhältnis aus Todesfällen zu Anwendungen auf ein Verhältnis von 1: 3500 taxiert worden.⁹⁵

⁹³ Vgl. T. HUSEMANN (1883), S. 1023.

⁹⁴ Vgl. T. HUSEMANN (1883), S. 1025.

⁹⁵ Vgl. T. HUSEMANN (1883), S. 1026.

Der Bonner Professor für Pharmakologie Carl Binz (1832–1913) äußerte sich 1886 in seinem Lehrbuch der Arzneimittellehre kurz zum Chloroform. Als Nebenwirkungen gab er die bis dahin bekannten Reaktionen der Erregung, kurzfristige Einschränkung kognitiver Funktionen, Reizung der Haut, Erbrechen, Tod durch Lähmung des Atemzentrums und des Herzens an. Der Reaktion der Pupille während der Chloroform-Narkose räumte Binz einen wichtigen Stellenwert ein. Er empfahl nicht nur die Atmung zu überwachen,⁹⁶ sondern auch auf die Veränderung der Pupille zu achten. Sollte sich im Laufe einer Chloroform-Narkose ein „plötzlicher Übergang aus dem engen in den weiten Zustand“ ergeben, so befinde sich der Patient in einer lebensbedrohlichen Situation.⁹⁷

1890 fand in Berlin ein internationaler Medizinkongress statt. Die ausländischen Teilnehmer lobten insbesondere die Fortschritte, die die deutschen Chirurgen im Bereich der Asepsis und der sterilen Operationssäle erzielt hatten. Angesichts der besonderen innovativen Errungenschaften der Deutschen Mediziner thematisierte der amerikanische Arzt H. C. Wood⁹⁸ den aus seiner Sicht vorhandenen Widerspruch zu der Wahl des Narkosemittels Chloroform. Aus seiner Sicht war es nicht nachvollziehbar, dass in deutschen Operationssälen chloroformiert wurde. Wood verwies auf vorhandene Statistiken, die dazu führten, dass in Amerika der Ether als Narkotikum akzeptiert sei. Für Wood stand fest, dass die Wahl des Chloroforms für die Narkose für den Patienten gefährlich und eindeutig rückständig war.⁹⁹

⁹⁶ Vgl. E. PIERCE (1988), S. 112. 1889 veröffentlichte die zweite Hyderabad-Chloroform - Kommission als einzige risikominimierende Maßnahme die Kontrolle der Atmung.

⁹⁷ Vgl. C. BINZ (1886), S. 26–27.

⁹⁸ Siehe hierzu C. N. NEMES (2011), S. 26.

⁹⁹ Vgl. P. KNOLL (1878), S. 235.

2.6 Ernst J. Gurlts Narkotisierungs-Statistiken in Deutschland: 1891–1897

2.6.1 Erster Bericht für das Jahr 1890

Im Frühjahr 1890 beschloss die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Studien über die im Markt befindlichen Narkotika durchzuführen. Auslöser war die gestiegene Anzahl von Todesfällen bei Narkosen und die Ungewissheit darüber, welches Narkotikum das geringste Risiko aufwies. Vergleichbar mit den Aktivitäten des seit 1864 in England aktiven Chloroform-Komitees sollten auch in Deutschland Schäden durch Narkosemittel dokumentiert und ausgewertet werden.¹⁰⁰ Die Anwendungsbeobachtung verlief über mehrere Jahre, wobei jährlich ein Bericht erfolgte. Ziel der ersten Untersuchung war das Zusammenstellen von Nebenwirkungen und sonstigen medizinisch relevanten Vorkommnissen sowie genaue Anwendungszahlen für den Zeitraum vom 1. Juli bis zum 31. Dezember 1890. Aus den gesammelten Nebenwirkungen sollte abgeleitet werden, welches Narkotikum das ungefährlichste war. 66 Mitglieder der Gesellschaft, hiervon 56 aus dem deutschen Reich, drei aus Österreich und Russland, zwei aus Schweden und jeweils ein Mitglied aus Belgien und Holland stellten ihre Erfahrungen in Einzelfallschilderungen zur Verfügung. Die Zeitspanne für die ausgewerteten Tests wurde aber nicht ganz stringent eingehalten. So wurden zusätzlich auch Berichte außerhalb der definierten Zeitspanne zur Auswertung herangezogen, so der Bericht eines Arztes, der über einen Zeitraum von 7½ Jahren zu 1.748 Chloroform-Narkosen berichtete. Die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie beauftragte Ernst Julius Gurlt¹⁰¹ (1825–1899) mit der Zusammenfassung, Auswertung und Berichterstattung dieser Fälle.¹⁰² Am 2. April 1891 wurden erste Ergebnisse während eines Kongresses vorgestellt. Die Auswertung ergab eine Anzahl von 24.625 durchgeführten Narkosen, davon 22.656

¹⁰⁰ Vgl. M. GOERIG / J. SCHULTE (1995), S. 433.

¹⁰¹ Vgl. HISTORISCHE KOMMISSION BEI DER BAYRISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN (1966), S. 332. Gurlt, Ernst Julius Chirurg, wurde als Sohn eines Arztes am 13.09.1825 in Berlin geboren. Während seines Studiums der Medizin in Berlin unternahm er Studienreisen nach England, Frankreich und Österreich. Gurlt war Mitbegründer der Zeitschrift „Archiv für klinische Chirurgie“. Die „Geschichte der Chirurgie und ihrer Ausübung“ und das „Handbuch der Lehre von Knochenbrüchen“ gehören zu seinen wichtigsten Werken. Mit seinen Publikationen „Zur Narkosestatistik“ leistete Gurlt einen wichtigen Beitrag zur Qualitätskontrolle der Medizin. Gurlt verstarb 09.01.1899 in Berlin.

¹⁰² Vgl. E. GURLT (1891), S. 282 f.; sowie W. FORTH / H. HABS / M. HABS (1988), S. 28.

mit Chloroform, 470 mit Ether, 1055 gemischte Ether/Chloroform-Narkosen, 417 Ether/Chloroform/Alkohol-Narkosen und 27 Bromethyl-Narkosen.

Als Applikations-Gerät benutzen die Ärzte verschiedene Inhalations-Masken. Mit ihnen applizierte der Narkotiseur zwischen 0,6 bis 1 Ccm pro Minute. Auf diese Weise führten die Ärzte insgesamt 22.656 Chloroform-Narkosen durch. Die überwiegende Anzahl der durchgeführten Narkosen waren kurz. 2.732 Narkosen dauerten ca. eine Stunde und 278 noch länger. In 2.194 Narkosen injizierten die Ärzte begleitend zur Narkose Morphin.

Gurlt konnte bei den mit Chloroform durchgeführten Narkosen 71 Asphyxien und 6 Todesfälle feststellen. Er errechnete daraus ein Verhältnis von Todesfällen in Relation zu Anwendungen von 1:3.776. Für die Atemstörungen stellte er ein Risiko von 1:319 fest.

Die Obduktion der Verstorbenen ergab in drei Fällen eine „fettige Degeneration“¹⁰³ des Herzens. Eine entsprechende Verdachtsdiagnose konnte noch in zwei weiteren Fällen bestätigt werden. Daraus schlossen Chirurgen auf eine myokardveränderte Wirkung des Chloroforms mit nachfolgender tödlicher Wirkung.

Für Gurlt erschloss sich nicht immer, ob die festgestellten Todesfälle allein der Chloroform-Narkose zuzuschreiben waren. So standen noch drei weitere Todesfälle im Zusammenhang mit einer Chloroform-Narkose zur Diskussion, die Gurlt aber nicht zählte, da er einen Operationsfehler als Todesursache annahm. So war der Tod bei einer Operation am Hals durch einem versehentlichen Schnitt in eine Vene eingetreten. Der zweite Todesfall ereignete sich erst 5½ Stunden nach einer Beinoperation durch Zusammenbruch des Kreislaufes. Hier machten die Ärzte den hohen Blutverlust während der Operation für den Tod des Patienten verantwortlich. Der dritte in der Statistik Gurlts, nicht gezählte Todesfall trat drei Stunden nach einer Operation durch Aspiration erbrochener Nahrung auf.

Abschließend bewertete Gurlt seine Untersuchung dahingehend, dass zwar die Anzahl der Fälle „verhältnismäßig klein“ war, sie aber trotzdem Hinweise boten, was von Narkosen „zu erwarten oder zu befürchten“ war.¹⁰⁴

¹⁰³ Vgl. E. GURLT (1891), S. 286.

¹⁰⁴ Vgl. E. GURLT (1891), S. 282–287.

2.6.2 Zweiter Bericht für das Jahr 1891

Der zweite Bericht Gurlts beinhaltete den Untersuchungszeitraum des Jahres 1891. Unverändertes Ziel war es, Erkenntnisse darüber zu bekommen, welches Narkotikum das ungefährlichste war. Hierfür befragte Gurlt wiederum Ärzte, die Mitglieder der Gesellschaft für Chirurgie waren. Die Fragen bezogen sich auf:

1. Den Berichtszeitraum,
2. Den Angabe des verwendeten Narkotikums,
3. Den Bezugsquellen des Chloroforms,
4. Die benutzten Inhalationsgeräte zur Applikation der Narkotika,
5. Angaben zur Zeitdauer der Narkose, insbesondere zu länger dauernden Narkosen,
6. Den Verbrauch von Substanz entweder pro Minute oder im Durchschnitt sowie die höchste Dosierung einer durchgeführten Narkose,
7. Zusätzliche Morphin-Injektionen,
8. Unerwünschte Wirkungen wie Asphyxie und Ursachen, die zum Tode führten.¹⁰⁵

Zusätzlich forderte Gurlt die Mitglieder auf, verfügbare und zuverlässige Erfahrungsberichte, die nicht in den Untersuchungszeitraum passten, einzureichen. Damit beabsichtigte er die Aussagekraft der Ergebnisse zu verbessern. 65 Mitglieder reichten ihre Berichte ein. Sie stammten vorwiegend aus Deutschland aber auch aus Österreich, der Schweiz, Schweden, Dänemark und Russland.

Für diesen Zeitraum konnte Gurlt 72.598 Chloroform-Anwendungen auswerten. Dabei verstarben 31 Patienten nach Chloroformgabe, was einer Relation von einem Todesfall bei 2.341 Anwendungen entsprach. Für Ether waren pro Todesfall 7.963 Anwendungen feststellbar.

¹⁰⁵ Vgl. E. GURLT (1893), S. 66. Gurlt bemerkte, dass der Sekretär „der British Medical Association“, Christopher Childs aus Weymouth, ihm die englischen Fragebögen des Komitees für das Jahr 1892 zur Verfügung gestellt hatte.

Zum Einsatz kam im Deutschland oder England hergestelltes Chloroform, außerdem ein 1891 neu eingeführtes sog. Pictet'sches oder Eis-Chloroform, das nach Erkenntnisstand der Ärzte eine „im Ganzen milder(e)“¹⁰⁶ Narkose bewirkte.¹⁰⁷

Zur Applikation benutzen die Ärzte verschiedene Masken-Typen. Sie verwandten die Masken von Esmarch, Skinner, Junker, Kappeker, Schimmelbusch und Koerte, um das Chloroform tropfenweise zu dosieren. Im Durchschnitt verabreichten sie 0,6–0,7 ccm pro Minute. Die längste Narkose dauerte 9 Stunden, maximal wurden 297 g Chloroform verabreicht.

Im Zusammenhang mit der Chloroform-Narkose traten insgesamt 35 Todesfälle auf. In 27 Obduktionen stellten die Mediziner verschiedene krankhafte Veränderungen der inneren Organe fest. Diese sollten allerdings nicht durch Chloroform hervorgerufen worden sein. Die Sektionen in diesem Berichtszeitraum erbrachten daher keine brauchbaren Hinweise, dass Chloroform eine rasche und tödliche Organveränderung bewirken konnte.

Da die Reaktion eines Patienten auf Chloroform im vorhinein für die Ärzte nicht kalkulierbar war, empfahl Gurlt zumindest den Gebrauch reinen Chloroforms, das aus einer anerkannten Fabrik stammte. Hiermit wollte Gurlt wenigstens dem Risiko einer unvorhersehbaren Reaktion durch Verunreinigungen vorbeugen. Solche konnten durch die Herstellungsmethode in das Produkt gelangt sein, zudem war bekannt, dass Chloroform chemisch instabil war und daher bei der Lagerung eine Qualitätsminderung erfuhr.

¹⁰⁶ Vgl. E. GURLT (1893), S. 59.

¹⁰⁷ Vgl. A. B. WEGNER (1892), S. 164. Untersuchung des Chloroforms der Firma „Pictet“ ergaben, dass es sich um ein gereinigtes Produkt handelte. Die gute Qualität des Chloroforms war anerkannt. Diskreditierend für die Apotheker war allerdings die Werbung für das Produkt, die das offizinelle Chloroform als minderwertig darstellte.

Um den Zerfall der Substanz zu verhindern, empfahl Gurlt zur Stabilisierung des Chloroforms sowohl die Zugabe von Alkohol als auch die lichtgeschützte Lagerung.¹⁰⁸

Aufgrund seiner statistischen Auswertungen bewertete Gurlt die Chloroform-Narkose in Relation zu der Ether-Narkose als risikoreicher. Er begründete dies mit der Häufigkeit von Todesfällen, die bei der Chloroform-Narkose mit 1:2.574 höher lag als bei der Ether-Narkose mit 1:8.433. Allerdings bevorzugten die deutschen Ärzte, anders als die amerikanischen, die überwiegend mit Ether narkotisierten, das Chloroform mit weitem Vorsprung. Diese Diskrepanz war nach Ansicht Gurlts bemerkenswert.¹⁰⁹

¹⁰⁸ Vgl. E. GURLT (1893), S. 62. Hierauf hatte bereits der Erfurter Apotheker Dr. Ernst Blitz hingewiesen. Kommentar DAB 9 (1886) S. 1213. „Wie andere chlorierte Kohlenwasserstoffe wird auch Chloroform unter dem Einfluß von Licht, Luftsauerstoff und Feuchtigkeit partiell oxidiert. Als primäres Reaktionsprodukt entsteht dabei das Hydroperoxid, das auf zwei Wegen zerfallen kann. Diese Zersetzung wird bei Lichtauschluß z. B. auch von Eisenionen katalysiert. Als Stabilisatoren haben sich Alkohole (z. B. Ethanol) und Phenole bewährt, die außerdem das sehr giftige Phosgen in unschädliche Kohlensäureester überführen.“

¹⁰⁹ Vgl. E. GURLT (1893), S. 55–66.

2.6.3 Dritter Bericht für das Jahr 1892

Für die dritte veröffentlichte Narkose-Statistik konnte Gurlt auf Berichte von 62 Ärzten aus dem Jahr 1892 zurückgreifen. 54 Ärzte kamen aus dem deutschen Reich, drei aus Österreich und der Schweiz und zwei aus Russland. Chloroform wurde in diesen Ländern dreimal häufiger als alle anderen Narkotika angewandt. Ähnliche Angaben zur Anwendungshäufigkeit traf auch die „The Lancet Commission on Anæsthetics“ 1893 für England.¹¹⁰

Die Antwortschreiben sollten folgende Angaben enthalten:

1. Den Untersuchungszeitraum
2. Die applizierten Narkosemittel und die Häufigkeit der Anwendung
3. Die Bezugsquellen der Narkotika
4. Die verwendeten Geräten zur Verabreichung
5. Anzahl der Narkosen, die länger als eine Stunde dauerten
6. Die verabreichte Menge an Chloroform pro Minute, die Gesamtdosis und die Maximaldosis, dies insbesondere bei langen Narkosen
7. Die Häufigkeit zusätzlicher Morphin-Injektionen
8. Unerwünschte Wirkungen sowie ergriffene Gegenmaßnahmen

Zusätzlich flossen in diese Statistik Berichte von fünf Ärzten ein, die nicht der Gesellschaft für Chirurgie angehörten und außerdem Beiträge, die sich über einen längeren Zeitraum als das Untersuchungsjahr 1892 erstreckten.

Im Untersuchungszeitraum wurden 38.480 Chloroform-Narkosen durchgeführt. Die Art und Weise der Applikation war zum Vorjahr unverändert. Dabei kam es zu 9 Todesfällen, was einem Verhältnis von 1:4.275 entsprach. Nach Befunden aus Obduktionen lagen die Ursachen für den eingetretenen Tod in „Schlaffheit des Herzens, Blutreichthum, Verwachsungen der Lunge, Myo(c)arditis [...] einer großen parenchymati-

¹¹⁰ Vgl. THE LANCET COMMISSION ON ANÆSTHETICS (1883), S. 1493.

schen Struma [...] Hämoglobinuri“. Angaben, ob das Chloroform diese Reaktionen hervorrief, machte Gurlt nicht.¹¹¹

Gurlt summierte die dokumentierte Anzahl der Anwendungen und Todesfälle in den Jahren 1890 bis 1892. Hieraus ergab sich eine Anzahl von 133.729 durchgeführten Narkosen. Dieser Summe standen 46 Todesfälle gegenüber. Gurlt errechnete hieraus eine Todesrate für diese drei Jahre von 1:2.907.¹¹² Im Vergleich zu den Ergebnissen der Ether-Narkose, bei der eine Todesrate von 1:14.646 für 1890–1892 festgestellt wurde, attestierte Gurlt der Ether-Narkose erneut das geringere Risiko. Er forderte daher, die Narkose mit Chloroform wegen der Gefährlichkeit abzuschaffen. Statt dessen sollte die Ether-Narkose wieder etabliert werden.¹¹³

2.6.4 Vierter Bericht für das Jahr 1893

Im vierten Bericht 1894 hatte sich die Anzahl der Ether-Anwendungen mit 11.669 Anwendungen zwar nahezu verdoppelt, erreichte aber noch nicht die Zahl der Chloroform-Narkosen, die im Untersuchungsjahr 1893 33.083 betrug und somit 5400 geringer war als das Jahr zuvor. Während der Ether-Narkose traten in dieser Berichtsperiode zwei, bei den Chloroform-Narkosen 17 Todesfälle auf. Für die Todesraten ermittelte Gurlt ein kumulatives Verhältnis für nun 4 Jahre von 1:13.160 für die Ether-Narkose und 1:2.647 für die Chloroform-Narkose.

Die Gerätschaften und Methoden der Applikation für das Chloroform blieben unverändert. Appliziert wurde vorwiegend das aus Chloral dargestellte Chloroform. Zusätzlich verwanden die Ärzte aber auch das Pictet'sche Eis-Chloroform, ein sog. „Purest Chloroform“ und ein neu erschienenes „Anschütz'sches Salicylid-Chloroform“¹¹⁴

Bemühungen, die Mortalität durch die Anwendung besonders reinen Chloroforms zu senken, führten nicht zum gewünschten Erfolg. Es zeigte sich, dass die Sterblichkeit bei der Verwendung besonders aufbereiteten Chloroforms eher zunahm. Gurlt erwartete von diesen Anstrengungen auch keine positiven Ergebnisse, da sich die Sorten chemisch nicht unterschieden.

¹¹¹ Vgl. E. GURLT (1893), S. 143.

¹¹² Vgl. E. GURLT (1893), S. 140.

¹¹³ Vgl. E. GURLT (1893), S. 145.

¹¹⁴ Vgl. E. GURLT (1894), S. 227. Bei der Herstellung von Chloroform nach dem Verfahren von Anschütz wurde ein kristallines Produkt aus Salicylsäure mit Chloroform erhitzt. Aus dieser Verbindung spaltete sich Chloroform in reiner Form ab.

Obduktionen ergaben als Todesursachen, die Diagnosen „Fettherz, [...] eine chronische Gehirnaffectio mit Abscess [...], eine disseminirte miliare Tuberculose beider Lungen [...], maligne Lymphome im Mediastinum anticum (Mittelfell) und am Halse, multiple Nierenabscesse und Pyaemie (besondere Form der Sepsis) [...] eine puerperale Peritonitis bei vorhandenen septischen Fieber [...], Leukaemie [...] gangränöse Perforation des Oesophagus, verursacht durch eine [...] seit 22 Tagen steckende Gebissplatte [...]“¹¹⁵

Gurlt stellte für das Jahr eine gestiegene Mortalitätsrate fest, sie lag nun bei 1:1.946 (17 Fälle aus 13.622 Anwendungen) und war damit die höchste in seiner Statistik. Über den gesamten Zeitraum von vier Jahren registrierte Gurlt bei 166.812 Chloroform-Narkosen 63 Todesfälle, was einer Sterblichkeitsrate von 1:2.647 entsprach. Erneut wies Gurlt 1894 auf das niedrigere Risiko einer Ether-Narkose hin. Über vier Jahre traten in der Summe bei 26.320 Narkosen nur zwei Todesfälle auf. Das entsprach einem Verhältnis von 1:13.160.¹¹⁶

2.6.5 Fünfter Bericht für das Jahr 1894

Der fünfte, 1896 veröffentlichte Bericht Gurlts fasste die Meldungen des Jahres 1894 zusammen. Der Fragenkatalog an die Ärzte blieb unverändert. In diesem Jahr beantworteten 74 Ärzte die Fragen. Wie die Jahre zuvor stammte die überwiegende Mehrzahl aus dem Deutschen Reich. Andere Berichte kamen aus Österreich, Russland, Holland, Schweden und Amerika. Außerdem wertete er Berichte aus, die nicht in den Berichtszeitraum gehörten und nicht durch Mitglieder der Gesellschaft erstellt wurden. Unverändert blieben die Angaben zu den verwendeten Chloroform-Sorten, Applikations-Masken sowie der „Tröpfel-Methode“ für die Dosierung. In dieser Berichtsperiode führten die Berichtersteller 34.412 Narkosen mit Chloroform durch. Dabei kam es zu 25 Todesfällen, einer nicht näher spezifizierten Anzahl von Asphyxien und anderen Nebenwirkungen. Die Zahl der Ether-Narkosen war indes stark gestiegen, auf fast die Hälfte der Anzahl der Chloroform-Narkosen. Bei 15.821 Ether-Narkosen waren 1894 fünf Todesfälle zu beklagen, was einer Relation von 1:3.164 entsprach. Gurlt erwähnte

¹¹⁵ E. GURLT (1894), S. 229.

¹¹⁶ Vgl. E. GURLT (1894), S. 230.

zusätzlich 30 Fälle von Pneumonie nach Ether-Narkose. Von diesen 30 Patienten verstarben 15, während nach der Chloroform-Narkose nur zwei tödliche Pneumonien auftraten. Die Zunahme der Ether-Anwendungen um 4.152 ging nicht zulasten der Chloroformnarkosen, die ebenfalls, um 1374 zunahmen. Zusammenfassend stellte Gurlt fest, dass von 1891 bis einschließlich 1895 201.224 Narkosen mit Chloroform berichtet wurden. Dabei kam es zu 88 Todesfällen, was einer Todesrate von 1:2.286 entsprach. Im Vergleich hierzu betrug die Anzahl der Ether-Narkosen im gleichen Zeitraum 42.141 mit 7 Todesfällen, was einem Verhältnis von 1:6.020 entsprach.¹¹⁷

2.6.6 Sechster Bericht für das Jahr 1895 und 1896

Der sechste Bericht Gurlts 1897 umfasste den Zeitraum 1895–96 und 1896–97. 1896 konnte Gurlt seine Ergebnisse auf dem Kongress wegen anderer wichtigerer Themen nicht vorstellen. Die Anzahl der Berichterstatter ging auf 44 für das Jahr 1895 und 48 für das Jahr 1896 zurück. Die meisten Berichte kamen wieder aus Deutschland, die übrigen aus Österreich, Russland Schweden und Serbien. Zusätzlich wertete Gurlt noch andere Berichte aus. Darunter einen aus den Garnison-Lazaretten des XIV. (Köngl. Württembergischen) Armee-Corps. Die Grundlage für die Auswertung bildete der Fragenkatalog der vorherigen Jahre, mit dem Unterschied, dass die Frage der „Nachwirkungen“ der Chloroform- und Ether-Narkose durch unerwünschte Wirkungen wie: „Spätcollaps, Lungenödeme, Bronchitis, Pneumonie mit und ohne tödlichen Ausgang“ erweitert wurde.¹¹⁸

Wie auch die Jahre zuvor, war die Chloroform-Narkose mengenmäßig der Ether-Narkose überlegen. Die Anzahl der durchgeführten Chloroform-Narkosen war dennoch über den gesamten Untersuchungszeitraum von 1890 beginnend bis 1896 rückläufig. Nach einem auffälligen Hoch 1891 mit ca. 72.500 Anwendungen, das wohl der verstärkten Suche nach Berichten in diesem Jahr geschuldet ist, reduzierte sich die Zahl der Anwendungen 1892 auf ca. 38.500. In den zwei folgenden Jahren waren die Anwendungszahlen mit ca. 33.000 und 34.400 annähernd stabil. 1895 und 1896 fielen sie erneut um ca. 14.000 auf ca. 19.300 und 20.250. Sie lagen damit noch niedriger als im Ausgangsjahr 1890. Für die Etheranwendung war ein schwach zunehmender Trend bis 1894 zu verzeichnen. Die Anwendungszahlen blieben aber bei Weitem unter denen

¹¹⁷ Vgl. E. GURLT (1896), S. 91–95.

¹¹⁸ Vgl. E. GURLT (1897), S. 474.

des Chloroforms. Ebenso wie beim Chloroform ging die Zahl der eingeschlossenen Ether Narkosen im Jahr 1895 stark zurück. Sie fielen von ca. 15.800 Anwendungen auf ca. 7.140. Im nächsten Jahr änderte sich mit ca. 6.950 Anwendungen auch nicht signifikant.

Der von Gurlt geforderte Wechsel vom Chloroform wieder zurück zum Ether war also offensichtlich nicht durchsetzbar.

a. Chloroform-Narkosen.				b. Aether-Narkosen:			
1890–91	22 656 mit	6 † = 1 : 3776		1890–91	470 mit	— †	
1891–92	72 593 mit	31 † = 1 : 2341		1891–92	7 968 mit	— †	
1892–93	38 480 mit	9 † = 1 : 4278		1892–93	6 312 mit	— †	
1893–94	33 038 mit	17 † = 1 : 1946		1893–94	11 669 mit	2 † = 1 : 5884	
1894–95	34 412 mit	25 † = 1 : 1376		1894–95	15 821 mit	5 † = 1 : 3164	
1895–96	19 377 mit	13 † = 1 : 1482		1895–96	7 141 mit	3 † = 1 : 2380	
1896–97	20 250 mit	15 † = 1 : 1350		1896–97	6 951 mit	1 † = 1 : 6951	
Sa.:	240 806 mit	116 † = 1 : 2075		Sa.:	56 233 mit	11 † = 1 : 5112	

Abb 3: Gegenüberstellung der durchgeführten Narkosen pro Jahr, den aufgetretenen Todesfällen sowie das Verhältnis aus einem Todesfall pro Anzahl der durchgeführten Narkosen.

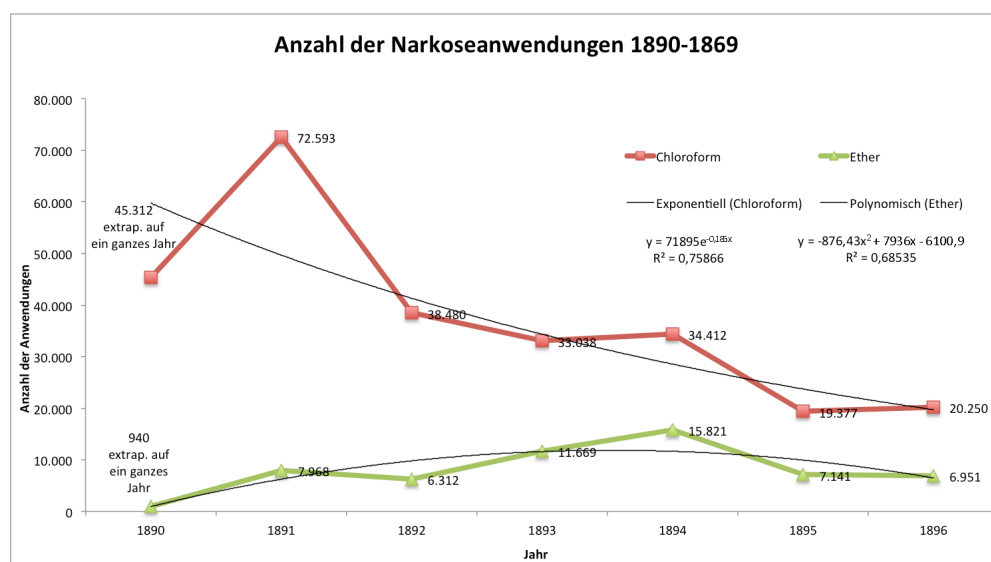


Abb 4: Graphische Darstellung mit Trend-Linien der Anwendungen von Chloroform und Ether

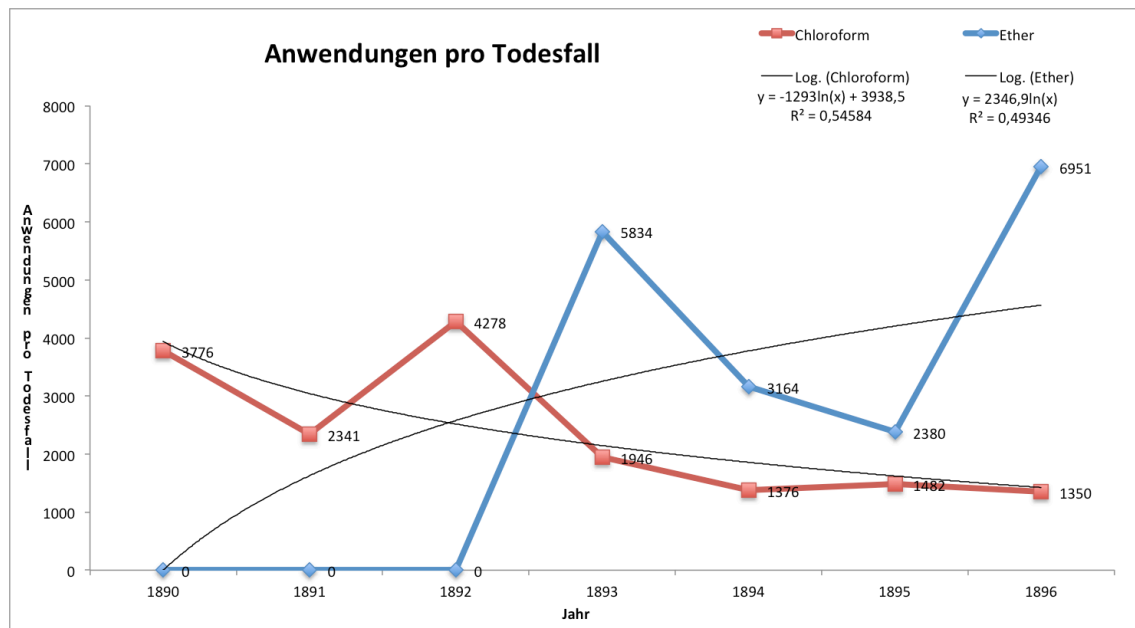


Abb 5: Graphische Darstellung mit Trend-Lienen des Verhältnisses von Todesfall pro Anzahl der durchgeführten Narkosen

Für 1897 sah Gurlt keine wesentliche Veränderung gegenüber dem Vorjahre.

Auch für die Asphyxie ermittelte er ein vergleichbares Risiko, ein Bezug zu den unterschiedlichen Chloroform-Sorten gab es nicht. Vereinzelt wurden Fälle von Kollaps, Glottiskrämpfen mit anschließender Tracheotomie, Pneumonien, Degenerationen der Nieren, eine Aspirationspneumonie mit Todesfolge und zwei Spättodesfälle berichtet. Zudem gab es neben den bekannten „Herz- und anderen Brustaffectionen“¹¹⁹ auch Fälle ungeklärter Todesursachen.¹²⁰ Unter den Verstorbenen waren alle Altersklassen von Patienten vertreten.

¹¹⁹ Vgl. E. GURLT (1897), S. 477.

¹²⁰ Vgl. E. GURLT (1897), S. 473–477.

2.7 Chloroform-Anwendungen in Deutschland Ende des 19. Jahrhunderts

Im Jahr 1897, als der Berliner Chirurg E. Gurlt seine letzte Statistik zu Narkotika veröffentlichte, brachte der ebenfalls in Berlin praktizierende Gynäkologe Alexander Czempin (geboren 1861) ein Lehrbuch zur Technik der Chloroformnarkose in zweiter Auflage heraus, worin er die aktuelle Diskussion um Chloroform und Ether aufgriff. Seiner Ansicht nach bestand kein Zweifel daran, dass das Chloroform weiterhin die Vorreiterstellung als Narkotikum behalten würde. Für ihn lagen die Nutzen des Chloroforms in der schnellen Wirkung und der geringen Dosierung. Zudem war, seiner Ansicht nach die Anzahl der Kontraindikationen geringer als die des Ethers. Lediglich schwere Anämie oder Herzschwäche waren Indikationen, bei denen Ether als Narkotikum infrage kam. Das Narkotisieren mit Ether stellte sich umständlicher als mit Chloroform dar. Für die Ether-Narkose war mehr Substanz erforderlich, die Applikations-Geräte waren komplizierter in der Bedienung und vor allem herrschte bei der Operation ständige Brandgefahr.

Die unerwünschten Reaktionen, die bei der Chloroform-Narkose auftraten waren nach Ansicht Czempins auf die mangelnde Ausbildung der Ärzte zurückzuführen. Oftmals erwarben die Ärzte ihre Fähigkeiten im Umgang mit dem durchaus giftigen Chloroform durch ihre eigenen Erfahrungen während Operationen.¹²¹ Als allgemeine risikominimierende Maßnahme sah Czempin die Kontrolle der Atmung des Patienten vor. Diese konnte jeder Zeit während der Narkose durch falsche Lagerung des Kopfes, Behinderung der Nasenatmung und Zurückfallen der Zunge sowie angesammelte Flüssigkeiten in Nasen oder Rachenraum behindert sein. Eine ständige Kontrolle auf freie Atemwege galt als obligat.

Um das Risiko einer Chloroform-Intoxikation durch Überdosierung zu vermindern, entwickelte Czempin eine zusätzliche Methode, die Tiefe der Narkose zu bestimmen. Ziel dieser Methode war es, den Patienten in einem optimalen Dosisbereich zu halten, in der eine Operation möglich war. Diesen Bereich bezeichnete Czempin als Narkose-

¹²¹ Vgl. A. CZEMPIN (1897), S. 5–7.

breite. Um zu erkennen, in welchem Stadium sich der Patient befand, zog Czempin die seit 1848 bekannte Wirkung des Chloroforms auf den Durchmesser und das Reaktionsvermögen der Pupille des Patienten heran. Im optimalen Bereich der Narkosebreite, den Czempin als Normalpunkt bezeichnete, waren die Pupillen stark verengt. Bei zu hoher und zu niedriger Dosierung waren die Pupillen erweitert. Die Unterscheidung ob eine erweiterte Pupille eine Über- oder eine Unterdosierung bedeutete, lag in der Tatsache, dass bei einer Überdosierung der Pupillar-Reflex (Verengung der Pupille) auf eintreffendes Licht ausblieb. Zusätzlich konnte der Arzt prüfen, ob bei Berührung der Kornea ein Lidschluss-Reflex erfolgte. Ausbleibende Reflexe deuteten auf eine Überdosierung hin, das Chloroform müsste dann sofort abgesetzt werden. Bei einer irrtümlich angenommenen Überdosierung zeigten Abwehrreaktionen des Patienten und einsetzendes Erbrechen den Fehler an. Schnelles Nachdosieren konnte den Patienten dann wieder an den Normalpunkt der Narkosebreite bringen. Der Kornea-Reflex sollte nur in Ausnahmefällen geprüft werden, da mehrmaliges Berühren der Hornhaut zu Entzündungen führen konnte. Bei Überdosierungen, die bereits zum Herzstillstand geführt hatten, empfahl Czempin die künstliche Beatmung. Der ständigen Kontrolle des Pulses bemaß Czempin keinen großen Stellenwert zu, solange die Patienten am Normalpunkt der Narkose gehalten wurden.

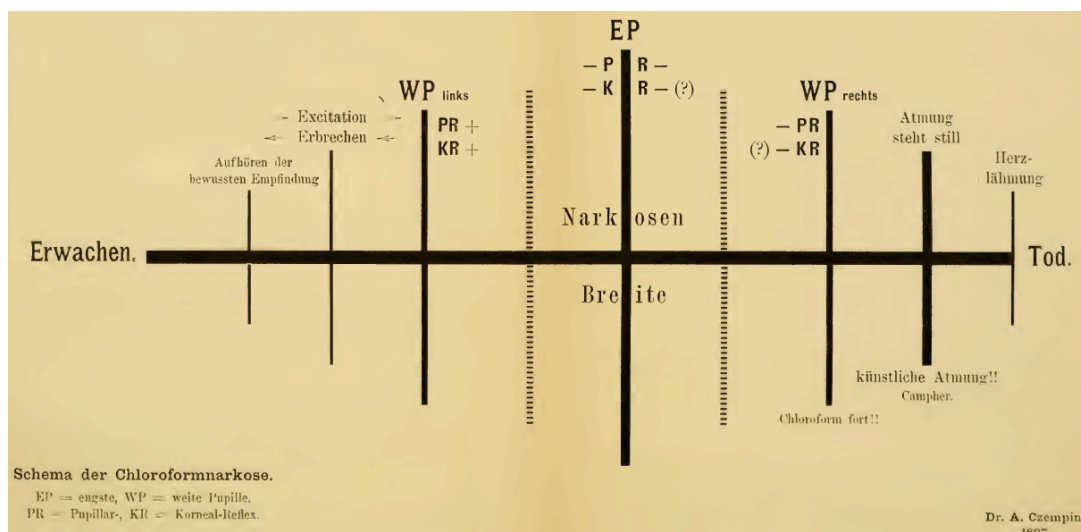


Abb 6: Darstellung der Reaktion des Pupillar-Reflexes nach Czempin 1897. Der linke Bereich beschreibt den wachen Patienten, rechts nehmen die Reflexe bis zum Tod ab. Die Mitte stellt den optimalen Bereich für die Operation dar.

2.7.1 Johann Freiherr von Mikulicz-Radecki: Breslauer Chloroform-Statistik 1896–1900

In England gründete die British Medical Association erneut ein Chloroform-Komitee, das im Rahmen einer Langzeitstudie über 10 Jahre die sicherste Dosierung und Applikation ermitteln sollte, um das Narkose-Risiko zu reduzieren.¹²² Letztlich empfahl diese Kommission die Applikation eines konstanten Chloroform-Luft-Gemisches in maximal 2%iger Konzentration. Obwohl die von Gurlt veröffentlichten Statistiken für Deutschland ein günstigeres Verhältnis für den Ether ergeben hatten, bevorzugten die Ärzte Chloroform. Eine von Johann Freiherr von Mikulicz-Radecki (1850–1905)¹²³ durchgeführte Untersuchung an der Breslauer Chirurgischen Klinik und Poliklinik ergab, dass im Zeitraum von 1896–1900 5.242 Narkosen mit Chloroform und 438 mit Ether durchgeführt wurden.¹²⁴ Der Autor, der die Frage des risikoärmeren Narkosemittels noch keineswegs für entschieden hielt, begründete dies zum einen mit der umständlicheren Methode der Ether-Narkose, die eine dreifach höhere Substanzmenge erforderte und zum anderen mit den auftretenden postoperativen Pneumonien. Die Technik der Ether-Narkose bestand darin, zum Beginn der Narkose eine sehr hohe Dosierung zu wählen, die dann im Verlaufe der Narkose wieder reduziert wurde. Außerdem verdeckte die zur Ether-Narkose gebräuchliche Juillard'sche Maske das ganze Gesicht, so konnte zur Kontrolle der Narkose-Tiefe lediglich das „unheimlich rasseln-

¹²² Vgl. S. ANDERSON (2011). Letztlich empfahl diese Kommission die Applikation eines konstanten Chloroform-Luft-Gemisches in maximal 2%iger Konzentration.

¹²³ Vgl. A. EBERT / M. DAVID (2012), S. 285f, sowie HISTORISCHE KOMMISSION BEI DER BAYRISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN (1994), S. 498f. Johannes Anton Freiherr von Mikulicz Radecke wurde am 16.05.1850 in Czernowitz als Sohn eines Forstbeamten und Architekten geboren. Seine Mutter Emilia, geb. von Damnitz entstammte einem deutschen und polnischen Adelsgeschlecht. Mikulicz studierte in Wien Medizin und begann nach dem Studium ein Volontariat bei Theodor Billroth. Billroth ermöglichte Mikulicz eine mehrmonatige Reise zu bekannten Chirurgen in Europa. Während seiner Reisen lernte er in London bei Joseph Lister (1827–1912) die antiseptische Wundbehandlung kennen, für deren Anwendung sich Mikulicz fortan einsetzte. 1890 trat er eine Stelle an der schlesischen Friedrich-Wilhelm-Universität in Breslau an, wo er zahlreiche Operations-Methoden für die Karzinomchirurgie entwickelte. Ende des 19. Jhs. erkannte man der Familie Mikulicz den Adelstitel zu. Sie nannte sich ab 1899 „von Mikulicz-Radeckie“. Am 14.06.1905 verstarb Mikulicz an einem inoperablen Magenkarzinom.

¹²⁴ Vgl. J. MIKULICZ (1901), S. 764.

de Athmen des Narkotisierten“ herangezogen werden. Die zwei Faktoren nämlich erstens die Einleitung der Narkose mit der höchsten Dosierung und zweitens das völlig verdeckte Gesicht, was die Beobachtung des Patienten erschwerte, fand bei den deutschen Ärzten ausgesprochen wenig Akzeptanz.¹²⁵ Ärzte sahen ihre Bestrebungen behindert, Risiken für den Patienten im Vorfeld zu erkennen und risikominierenden Maßnahmen frühzeitig ergreifen zu können.

Wie schon Gurlt berichtete auch Mikulicz von plötzlichen Todesfällen zu Beginn der Ether-Narkose. Um Risiken zu minimieren, empfahl er ohne dies weiter auszuführen, das „meist geübte schablonenhafte“ Vorgehen der Narkose zu verwerfen und „in einer brauchbaren und doch verlässlichen Weise“ weiterzuentwickeln.¹²⁶

Um das Risiko der Narkose erneut zu bewerten analysierte Mikulicz die Beobachtungen schlesischer Ärzte bei der Anwendung verschiedener Narkotika. Er untersuchte insbesondere Berichte über Ether und Chloroform, aber auch zu der sich langsam etablierenden Infiltrations-Anästhesie.¹²⁷ Für die Untersuchung wurden in Schlesien 1.680

¹²⁵ Vgl. M. GOERIG / J. SCHULTE (1995), S. 429.

¹²⁶ Vgl. J. MIKULICZ (1901), S. 776f.

¹²⁷ Vgl. S. KARCH (2006), S. 29; T. KEYS (1968), S. 61–64; C. FRIEDRICH / W.D. MÜLLER-JAHNCKE (2005), S. 479f; F. POVACZ (2007), S. 104–110. Karl von Scherzer (1812–1903) hatte auf seinen Forschungsreisen beobachtet, dass Indios Coca-Blätter kauen, um Hunger und Müdigkeit zu begegnen. Durch Selbstversuche stellte er eine betäubende Wirkung auf der Zunge fest. Scherzer brachte Blätter des Cocastrauches von der Südamerika-Reise Mitte des 19. Jhs. mit nach Europa. Er beschrieb der Fachwelt den anästhesierenden Effekt, der sich beim Kauen der Blätter auf der Zunge einstellte. Der Chemiker Friedrich Wöhler (1800–1882) analysierte die Blätter. Sein Mitarbeiter, der Apotheker Albert Niemann (1834–1861), isolierte das Cocain 1860 und bestätigte die betäubende Wirkung der Substanz auf der Zunge. Erst 1873 griff der Arzt Alexander Bennett aus Edinburgh diese Erkenntnisse erneut auf und bekräftigte in einer vergleichenden Studie zwischen verschiedenen Alkaloiden die betäubende Wirkung des Cocains. 1878 untersuchte der Mediziner Vassily Konstantinovich von Anrep (1852–1927) das Cocain in einem Selbstversuch durch s.c. Injektion auf seine pharmakologischen Eigenschaften. Er stellte u.a. eine Betäubung von 35 min fest, was ihn zur Erkenntnis kommen ließ, dass das Cocain als Lokalanaesthetikum Verwendung finden könne. Es folgten weitere Untersuchungen am Auge, Hals und als Entzugsmittel bei Morphinabusus. Carl Koller (1857–1944) stellte die betäubende Wirkung am Auge in Tierversuchen fest und berichtete am 15. September 1884 auf dem Ophthalmologenkongress in Heidelberg über seine Ergebnisse. Drei Wochen später fand in Amerika die erste Augenoperation mit örtlicher Betäubung durch Cocain statt. Anfang der 1890-er Jahre kam der Arzt C. L. Schleich (1859–1922) inspiriert durch die Dämpfung von Klaviersaiten eines Pianos auf die Idee, ebenso Neuroglia und Ganglien, die seiner Meinung nach ähnlich aussahen wie Klaviersaiten, mit Hilfe einer Injektion aus 0,5% NaCl-Lösung mit 0,5% Cocain zu dämpfen. Schleich war zunächst noch der Auffassung die Reizweiterleitung rein mechanisch zu unterbinden. Cocain setzte er nur wegen der schmerzhaften Injektion zu. Seine Erkenntnisse durch weitere Versuche

Fragebögen an 1.586 Ärzte und 94 Zahnärzte verschickt. Zur Auswertung kamen 848 Antworten.

Mikulicz kam es insbesondere darauf an zu klären, in welchem Indikationsgebiet welches Narkoseverfahren das geeignetste war. Die Ärzteschaft vermutete durch die Anwendung der Lokalanästhesie weniger risikoreiche Vollnarkosen durchführen zu müssen. Nach Mikulicz konnten die Ergebnisse aber „nicht im Handumdrehen“ gewonnen werden. Für den Erkenntnisgewinn räumten sich die Ärzte Zeit ein. Dennoch sah Mikulicz keine Anhaltspunkte, den Patienten und den Ärzten eine Anwendungsmethode, sofern sie „doch so enorme Vortheile“ besäße, vorzuenthalten.¹²⁸

Das Ergebnis zeigte als vorwiegendes Verfahren zur Lokalanästhesie die „Cocainisierung von Schleimhäuten“ in der Ophthalmologie und Laryngo-Rhinologie.¹²⁹ Operationen am Kropf, Magen-Darm-Trakt, Laparotomien (Bauchschnitte), chirurgische Eingriffe bei Hernien (Austritt von Eingeweiden aus der Bauchhöhle), konnten sowohl unter Infiltrations- als auch unter Inhalations-Narkose durchgeführt werden. Zur Entscheidung, welche Narkose-Methode die richtige war, definierte Mikulicz drei Bewertungskriterien: Das unmittelbare Risiko der Narkose, die Schädigungen durch Spätfolgen und die persönlichen Charaktereigenschaften des Patienten, in Bezug auf seine Empfindlichkeit und seelischen Zustand.

Die Höhe des unmittelbaren Narkoserisikos für den Patienten war selbst bei Kenntnis der Narkosestatistiken für den Einzelfall nicht sicher vorherzusehen. Bei einfachen Operationen oder leichten Krankheiten fiel das unmittelbare Risiko durch die Narkose stärker ins Gewicht. Daher war die Durchführung einer Voll-Narkose in jedem Einzelfall neu zu entscheiden. Nicht nur das unmittelbare Risiko einer Narkose, sondern auch unerwünschte Spätfolgen flossen in die Bewertung ein. Als Beispiel nannte Mikulicz die Veränderungen von Organen, wie sie nach Chloroform feststellbar waren, und postoperative Pneumonien, die nach Infiltrations-Anästhesie oder Ether-Narkose vermehrt auftraten. Am schwierigsten waren Faktoren wie die Schmerzempfindlich-

an sich und Patienten stellte Schleich 1892 seinen Kollegen auf dem Berliner Chirurgenkongress vor, die seine Ausführungen allerdings diskreditierten. Trotzdem fand die Lokalanästhesie Einzug in die Medizin als eine Möglichkeit Operationen schmerzfrei durchzuführen.

¹²⁸ Vgl. J. MIKULICZ (1901), S. 759.

¹²⁹ Vgl. J. MIKULICZ (1901), S. 767.

keit des Patienten zu bewerten. Hierbei spielten Alter, Geschlecht, Beruf und Lebensgewohnheiten, aber angeblich auch unterschiedliche „Rassen und Volksstämme“ eine Rolle. Nervöse Frauen hielt man für empfindlicher als Männer. Patienten, die auf dem Land lebten, galten als schmerzunempfindlicher als Städter. Nach Ansicht Mikulicz' zeigten „der Bajuvare und Allemanne“ eine besondere Toleranz gegenüber Schmerzen. Der persönliche Wunsch des Patienten war ebenfalls zu berücksichtigen. So sollte der Arzt in einer „ausführlichen Berathung“ zusammen mit dem Patienten die Möglichkeiten für die geplante Operation besprechen. War ein Patient stark aufgeregt und verlangte nach einem Beruhigungsmittel oder wollte „um keinen Preis irgend etwas von der Operation sehen oder hören“ so sollte der Narkosearzt diesem Wunsch nachkommen. Das Abraten von einer Narkose konnte zur Folge haben, dass der Patient wegen der zu erwartenden Operationsschmerzen eine unter Umständen dringende Operation verweigerte. Nach einer schwachen Narkose könne der Patient wegen einer zu geringen Schmerz-Betäubung einen lebensbedrohlichen Schock erleiden.¹³⁰

Für die Schmerzbetäubung bei Amputationen oder Gelenkresektionen sowie zum Erreichen einer Muskelrelaxation, wie sie in der Geburtsheilkunde erforderlich war, oder für die Reposition einer Luxationen schied die nur lokal wirksame Infiltrationsanästhesie aus. Hierfür benutzen die Ärzte bevorzugt das Chloroform. Mikulicz ermittelte eine Todesrate von 1:1699. Sie fiel ungünstiger aus als das in der Narkosestatistik Gurlts festgestellte Todesfallrisiko von 1:2075. Mikulicz bewertete sein Ergebnis, obgleich er sich auf eine deutlich geringere Anzahl von Berichten stützte, als praxisnäher. Als Begründung dafür führte er an, dass seine Anwender weniger aus Kliniken, sondern überwiegend aus kleineren Praxen kamen. Nach Ansicht Mikulicz's war es dort durchaus gängig, Todesfälle als ein „unabwendbares Factum“ der Chloroform-Narkose anzusehen. Aber nach einer genaueren Analyse der Berichte kam er zu der Auffassung, dass in vielen Fällen eine Fehlanwendung durch den Arzt nicht ausgeschlossen werden konnte und somit der Arzt einen Anteil am Gesamt-Risiko habe, der reduziert werden müsse. Als Gefahrenquellen galten die falsch gewählte Dosierung und die ungenügende Beachtung der Kontraindikationen.¹³¹ Die Dosierung war besonders beim Chloroform schwierig. Die Breite der Narkotisierungszone, die Mikulicz als den Bereich zwischen der tief narkotisierenden und der tödlichen Dosis definierte, war

¹³⁰ Vgl. J. MIKULICZ (1901), S. 773f.

¹³¹ Vgl. J. MIKULICZ (1901), S. 778.

im Gegensatz zum Ether sehr schmal. Todesfälle kamen häufig zu Beginn der Narkose vor. Ein unerfahrener Narkotiseur, der durch eilige Gabe den Narkosebereich rasch erreichen wollte, um z.B. dem Personal und dem Patienten das Erregungsstadium zu ersparen, konnte den Patienten schnell in den toxischen Bereich treiben. Der Tod konnte nach Mikulicz durch eine „Art Schockwirkung“ des Patienten eintreten. Bei einer zu schnellen Dosierung kam es zudem zur Atembehinderung, da das Tuch auf der Maske zu stark getränkt war und in dem Patienten das Gefühl aufkommen ließ, zu ersticken. Somit war ein „Überfallen“ des Patienten mit der vollen Dosis sowie das zu nahe Vorhalten der Atemmaske vor Mund und Nase unbedingt zu vermeiden, um den Patienten nicht durch Aufregung in Erstickungsgefahr zu bringen. Betroffen davon waren vor allem Kinder und aufgeregte Frauen. Die Einleitung der Narkose sollte am besten langsam durch die Tropfmethode erfolgen.

Aus den Erfahrung der bisherigen Chloroform-Todesfälle leitete Mikulicz sieben risikominimierende Maßnahmen ab, die bei Planung einer Narkose beachtet werden sollten.

1. Die allgemeine Einschränkung der Chloroform-Narkosen
2. Eine strikte Einhaltung der Kontraindikationen
3. Das sorgfältige Beachten der korrekten technischen Durchführung
4. Die richtige Wahl des Narkotikums
5. Eine Ergänzung des inhalativen Narkotikums mit einem anderen Anästhetikum
6. Keine schablonenhafte Durchführung einer Narkose
7. Eine qualifizierte Person soll die Narkose leiten

Zur Risikominimierung war die Voll-Narkose nur in den Fällen durchzuführen, in denen sie unentbehrlich war. Um einen Patienten lediglich zu untersuchen war eine Narkose nur in Ausnahmefällen zu rechtfertigen. Bevor eine Narkose durchgeführt werden konnte, sollte der Patient auf mögliche Kontraindikationen untersucht werden. Beim Vorliegen einer Kontraindikation sollte eine Narkose nicht, oder nur unter „größter Vorsicht“ durchgeführt werden. Als Beispiel für eine Kontraindikation galt ein Herz-

fehler. War dieser allerdings therapiert, so war eine inhalative Narkose durchführbar. Weiterhin wies Mikulicz darauf hin, dass unter den 55 Todesfällen, die nach seinen Untersuchungen im Zusammenhang mit einer Chloroform-Narkose standen, 18 Patienten unter einer Sepsis gelitten hatten und leitete daraus eine neue Kontraindikation ab. Außerdem warnte Mikulicz vor mehrfachen Anwendungen in kurzer Folge. Chloroform habe eine schädigende Wirkung auf Herz, Nieren und Leber,¹³² die bei wiederholter Gabe das Risiko einer Komplikation erhöhe. Weiter hielt Mikulicz die verfügbaren Inhalations-Apparaturen in der praktischen Anwendung für zu kompliziert, sie seien außerhalb von größeren Krankenhäusern kaum zu betreiben. Zudem ließen sie nicht alle Dosierungen zu, die unter Umständen nötig waren, um einen Patienten zu betäuben. Mikulicz sprach sich eher für die Verwendung einer Inhalationsmaske aus, deren Anwendung leicht eine individualisierte Dosierung erlaube.

In unklaren Fällen entschied sich Mikulicz für die Narkose mit Ether. Gegenüber dem Chloroform sah er den Vorteil in der schweren Überdosierbarkeit, der geringeren Belastung der inneren Organe und der weniger häufig vorkommenden Asphyxien. Nachteile sah er in der eher schwächeren und langsameren narkotisierenden Wirkung des Ethers. Zudem bestand stets die Gefahr, bei hoher Dosierung das Applikationstuch zu durchfeuchten und die freie Atmung des Patienten zu behindern. Deswegen nutzte Mikulicz verschiedene Narkose-Masken zur Einleitung und Fortführung der Narkose.

Durch Kombination mit zum Beispiel einer Morphin-Injektion konnte die Dosis des Narkosemittels reduziert werden. Auch eine Kombination mit Cocain als Infiltrations-Anästhetikum z.B. bei Kehlkopfoperationen war gebräuchlich.

Eine risikominimierende Variation bestand beispielsweise in der Durchführung einer sog. „Halbnarkose“. Sie sollte bei kurzen Operationen Anwendung finden. Diese Narkose war nur so tief, dass beim Patienten das Bewusstsein erlosch, aber Reflexe noch vorhanden waren. Mikulicz war der Überzeugung, dass diese Methode absolut unge-

¹³² Siehe hierzu: C. M. THORPE / A. A. SPENCE (1997), S. 402–409; M. DYKES (1970), S. 175–187; sowie N. A. WYNNE / M. H. ARMSTRONG DAVISON (1970), S. 194. Erste Hinweise auf schädliche Effekte des Chloroforms insbesondere auf die Leber sah man in der Verfettung des Organs. Vergleichbare Effekte konnten durch Tierversuche bestätigt werden. Die Spätfolgen der Chloroform-Narkose (delayed chloroform poisoning: DCP) war auch Gegenstand von Untersuchungen der American Medical Association, die nach Auswertungen von Kaustiken und Tierversuchen 1912 ihre Bedenken zur Anwendung von Chloroform, wegen hepatotoxischer Effekte, äußerte.

fährlich sei. Zudem erwachte der Patient schneller aus der Narkose und litt weniger unter Nachwirkungen wie Übelkeit.

Einen sehr wichtigen Punkt sah Mikulicz in der Frage, welche Erfahrung die Person hatte, die die Narkose durchführte. Schon 1896 hatte der Chirurg Hermann Kümmell (1852–1937) in einem Vortrag vor dem Ärztlichen Verein zu Hamburg gefordert, dass der Chloroformierende seine Aufmerksamkeit voll und ganz der Narkose widmen solle.¹³³ Im Gegensatz zu England, wo bei Operationen bereits professionelle Narkotiseure mit der Narkose betraut waren, agierten in Deutschland überwiegend junge Assistenzärzte. Der erfahrene Arzt führte die Operation durch und der weniger erfahrende leitete die Narkose. Hierin lag für Mikulicz ebenfalls ein großes Risikopotential. Er vertrat die Meinung, dass die Narkose als eine „der feinsten ärztlichen Kunstleistungen“ aufzufassen war, die nur von einem erfahrenen Arzt mit einer außergewöhnlichen „Beobachtungsgabe und Gewissenhaftigkeit“ durchgeführt werden solle. Der Arzt müsse in der Lage sein, den narkotisierten Patienten genau zu beobachten, seine Reaktionen richtig zu deuten und individuell zu reagieren. Die Erkennung der Risikosymptome und die Einleitung der richtigen Gegenmaßnahmen mussten aber erst vom jungen Assistenzarzt in der Praxis unter Anleitung erlernt werden. Da in Krankenhäusern ein steter Personalwechsel war, schlug Mikulicz vor, schriftliche Bestimmungen herauszugeben, die es den Ärzten ermöglichen sollten, zumindest die schwersten Fehler zu vermeiden. Nach dieser standardisierten Arbeitsanweisung sollte sich der Narkotisierende ausschließlich um die Narkose und zwar von der Einleitung bis zum Erwachen um den Patienten kümmern. Eine Übertragung der Aufgabe war nicht erlaubt. Zur Vorbereitung des Patienten sollten, wenn vorhanden, der Zahnersatz entfernt sowie der Magen per Sonde entleert werden. Die Einleitung der Narkose erfolgte im Vorbereitungsraum, das Vertiefen der Narkose durfte nur im Beisein des verantwortlichen Assistenzarztes erfolgen. Verstieß der Narkotisierende gegen diese Arbeitsanweisung habe er im Schadensfalle „persönlich alle Konsequenzen“ zu tragen.¹³⁴

¹³³ Vgl. W. RÖSE (2001), S. 63.

¹³⁴ Vgl. J. MIKULICZ (1901), S. 789.

2.7.2 1906 Carl Ludwig Schleich: Retrospektive Bewertung der Chloroform-Narkose

1906 äußerte sich der Chirurg Carl Ludwig Schleich (1859–1922),¹³⁵ ein Befürworter der Infiltrations-Narkose, zur Anästhesie in Deutschland. Schleich legte dar, dass durch die Anwendung der Narkotika das Fachgebiet der Chirurgie einen „staunenswerten und oft bewunderten Aufschwung“ in den letzten Jahrzehnten erfahren habe. Völlig neue Operationsmethoden konnten entwickelt und die „Leistungsfähigkeit“ operativer Therapien verbessert werden. Schleich war davon überzeugt, dass die Narkotika zu „den mächtigsten Hilfsmitteln der ärztlichen Kunst“ gehörten. Gleichzeitig kritisierte Schleich aber die Narkose in der Art, wie sie bis dahin in der Praxis üblich war. Er sah im „Chloroform ein lebensgefährliches Mittel“ dessen eigentlicher Zweck „nur eine Beihilfe“ zur Ermöglichung einer schmerzfreien Operation war. Chloroform für sich genommen habe im Grunde keine heilenden Effekte.¹³⁶ Seiner Ansicht nach akzeptierten die Chirurgen die „Übelstände als [...] unvermeidliche Anhängsel“ mit den „im Vergleich“ stehenden „Vorteilen“ der Narkose, zu schnell.¹³⁷ Schleich beschrieb, dass diese allgemeine Bewertung „der relativen Gefährlichkeit oder Ungefährlichkeit der Narkose [...] gewöhnlich“ durch die Erhebung einer Statistik erfolgte.¹³⁸ Die Ergebnisse lieferten die Grundlagen für Bewertungen. Der Überzeugung der Ärzte, in Bezug auf die Narkose ein Mortalitätsrisiko von 1:2.000 oder 1:10.000 akzeptieren zu müssen, widersprach Schleich entschieden. Es war deswegen für Schleich umso bemerkenswerter, dass das wesentlich höhere Risiko des Narkosetodes in der wissenschaftlichen Medizin bei den Ärzten durchaus Akzeptanz fand, zumal zu diesem Zeitpunkt mit der Infiltrations-Anästhesie eine echte Alternative vorhanden war. Es sei verfehlt von einem harmlosen Mittel zu sprechen, das innerhalb seiner „physiologischen Dosierung“ eine letale Wirkung zeige. Vielmehr war die Verwendung einer solchen Substanz eine „gefährliche Handhabung“.¹³⁹ Weiterhin gab er zu bedenken, dass die Ergebnisse der Statistiken aus den einzelnen Ländern Europas sehr unterschiedlich ausfielen. So war in England die Anzahl der Todesfall-Meldungen dreimal höher als in

¹³⁵ Zu Leben und Werk s. Autobiographie SCHLEICH (1921).

¹³⁶ Vgl. C. L. SCHLEICH (1906), S. 15.

¹³⁷ Vgl. C. L. SCHLEICH (1906), S. 4.

¹³⁸ Vgl. C. L. SCHLEICH (1906), S. 13.

¹³⁹ Vgl. C. L. SCHLEICH (1906), S. 3–16.

Deutschland. Schleich hielt es für fraglich, dass in England mit seinen „gelehrten und angestellten Chloroformateuren, mit seiner viel größeren Wachsamkeit in der Chloroformfrage“ die Mortalität höher liegen sollte als in Deutschland, das „erst seit wenigen Jahren überhaupt daran gegangen ist, Chloroformstatistiken“ zu veröffentlichen. Insbesondere Gurlts Narkose-Statistik hielt er für zweifelhaft. Sie spiegele lediglich die Erfahrungen von 60 Ärzten wider, was in Anbetracht von 23.000 Ärzten und 600–700 Chirurgen nicht stellvertretend für ganz Deutschland sein könne. Unterschiedliche chemische Qualitäten des Chloroforms in Europa schloss er aus. Schleich vermutete eher eine stärkere Zurückhaltung in der Veröffentlichung von Chloroform-Todesfällen in Deutschland als in England, wobei bekannt war, dass auch in England nicht alle Fälle veröffentlicht wurden. Somit erschien ihm die tatsächliche Todesfallrate durch Chloroform höher.¹⁴⁰ Schleich veranschaulichte dies an Hand der bekannten Nebenwirkung Asphyxie und der zu erwartenden Todesfälle durch Chloroform-Narkosen in Berlin. Er kalkulierte für 30 Berliner Kliniken zwei Narkosen, für 75 Privatanstalten für Chirurgie Gynäkologie, Augenheilkunde eine Narkose und für die übrigen 80 Anstalten 45 Narkosen pro Tag. Damit kam er auf 150 Narkosen pro Tag in Berlin, wobei er annahm, dass diese Zahl mit Sicherheit zu gering war. Hieraus extrapolierte Schleich 54.000 Narkosen pro Jahr in Berlin. Bei einer Mortalität von 1:2600 waren 21 Todesfälle jährlich zu erwarten. In der Literatur fand Schleich hingegen nur drei bis vier. Für die Asphyxie als Nebenwirkung übernahm Schleich die bekannte festgestellte Rate von einer Asphyxie unter 319 Chloroform-Narkosen. Ein solches Verhältnis hatte Gurlt 1891 veröffentlicht.¹⁴¹ Hieraus sollten sich 171 Chloroformasphyxien für Berlin ergeben. Für diese Nebenwirkung erwartete Schleich eine noch viel geringere Melderate, da die meisten „aller Chirurgen von einen glücklich verlaufenden Erstickungsanfall noch viel weniger Aufhebens zu machen geneigt“ waren, weil Methoden zur Verfügung standen, einen Atemstillstand zu therapieren.¹⁴²

¹⁴⁰ Vgl. C. L. SCHLEICH (1906), S. 13f.

¹⁴¹ Vgl. E. GURLT (1891), S. 283.

¹⁴² Vgl. C. L. SCHLEICH (1906), S. 23f.

Einen weiteren Grund für die Zurückhaltung sah Schleich darin, dass Ärzte in Privatpraxen möglichst nicht mit Narkoseunfällen in Verbindung gebracht werden wollten. Sie befürchteten eine Rufschädigung. Im Unterschied zu den kleinen Praxen, die durch ein oder zwei Ärzte geführt wurden, war die Verantwortung in Kliniken auf mehrere Personen verteilt. Bei einem Todesfall erfuhr die durchaus interessierte Öffentlichkeit nicht einmal den Namen des Verantwortlichen,¹⁴³ wobei es nur wenig Hinweise gab, dass der Tod durch eine Chloroform-Narkose eine große Sorge der Bevölkerung darstellte.¹⁴⁴ Wie Mikulicz bemängelte Schleich, dass die Narkosen in Deutschland durch „den jüngsten Assistenten“ durchgeführt wurden, und nicht durch den „verantwortlichen Chef“ der von dem bei einer Operation „häufig gefährlichsten Akte überhaupt nichts“ sah.¹⁴⁵ Schleich vermutete, dass die „Chloroform-Famuli und Unterärzte“ somit eine andere Ansicht über das Risiko der Chloroform-Narkose vertraten als die Chefärzte. Ein Austausch der Informationen fand jedoch nicht statt, da nach Überzeugung der alten Ärzte ihre jungen Kollegen noch nicht die „moralische und wissenschaftliche Reife“ besaßen, einen Beitrag zum Beispiel auf Kongressen zu leisten.¹⁴⁶ Schleich hielt allerdings nichts davon, Risiken durch statistischen „Schematismus“ zu bewerten. Medizinern könne damit der Vorwurf gemacht werden. „Mitmenschen wie Material zu behandeln“. Unabhängig ob mit Ether oder mit Chloroform durchgeführt bedeutete die Narkose eine potenziell tödliche Gefahr für den einzelnen Patienten, dem mit einer statistischen Risikobewertung nicht wirklich gedient sei. Er empfahl daher an die Stelle der Statistik „die eine gewerkmäßige Routine“ für ihn darstellte, die Methode des „vorsichtigen Abwägens“ anzuwenden.

¹⁴³ Vgl. C. L. SCHLEICH (1906), S. 10.

¹⁴⁴ Vgl. S. ANDERSON (2011).

¹⁴⁵ Vgl. C. L. SCHLEICH (1906), S. 8.

¹⁴⁶ Vgl. C. L. SCHLEICH (1906), S. 8f.

Schleich definierte vier Punkte, die die Anwendung der Inhalations-Anästhesie unter besonderen Auflagen legitimieren konnten:

1. Die Anwendung inhalativer Narkotika war nur dann zulässig, wenn das Risiko der Erkrankung größer oder gleich groß war wie das Risiko durch die Narkose. Für Schleich kamen damit nur lebensrettende Operationen in Betracht.
2. Die Anwendung inhalativer Narkotika war nur dann zulässig, wenn durch keine andere ungefährlichere Maßnahme „den humanen Postulaten der Schmerzlinderung oder Schmerzlosigkeit“ gedient werden konnte.
3. Ist eine Narkose zwingend erforderlich, so müssen alle vermeidbaren Risiken ausgeschaltet werden. Als Restrisiko verblieben dann nur unvorhersehbare Reaktionen des Patienten.
4. Darüber hinaus hätten sich die Ärzte ständig auf dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse zu halten. Zu prüfen waren alle leicht durchführbaren Vorschläge über risikominimierende Maßnahmen, die die gefahrlosere Durchführung einer Narkose versprochen.¹⁴⁷

¹⁴⁷ Vgl. C. L. SCHLEICH (1906), S. 19f.

2.8 Frühe Nutzen-/Risiko-Bewertung des Arzneimittels

Chloroform

Mitte des 19. Jh. etablierten sich in der medizinischen Forschung vermehrt Methoden, die den Naturwissenschaften entnommen wurden. Mittels statistischer Berechnungen und Reproduktionen von Ergebnissen versuchten Ärzte nicht nur die Hintergründe für eine Beobachtung zu erforschen, sondern auch verstärkt den Nutzen im Sinne des Heilauftrages umzusetzen.¹⁴⁸ Demnach sollten die Beobachtungen und Ergebnisse zumindest theoretisch nach dem Prinzip des Nichtschadens¹⁴⁹ „ausschließlich einer Logik des Heilens“ folgen.¹⁵⁰ Narkotika sollten den Schmerz ausschalten und den Patienten für eine definierbare Zeit risikoarm betäuben. Die vor der Einführung von Ether und Chloroform zu Narkosezwecken gebräuchlichen pflanzlichen Mittel, wie zum Beispiel Morphin, Alraune oder Solanaceen-Extrakte erfüllten diese Kriterien nur unzureichend. Sie waren in verträglichen Dosen nicht stark genug und hatten schwere Nebenwirkungen.

Mit Einführung der Ether-Narkose am 19. Dezember 1846 begann ein neues Kapitel intraoperativer Schmerzbekämpfung. Die Analgesie war gut, die Anästhesie tief und die inhalative Applikation ermöglichte eine gute Steuerbarkeit der Narkose. Das kurz darauf im November 1847 eingeführte Chloroform bot im Vergleich zum Ether weitere Vorteile. Zum Beispiel die, dass es auf Grund des angenehmeren Geruches bereitwilliger von den Patienten inhaliert wurde, bereits in geringen Dosierungen wirkte und nicht brennbar war. Selbst Patienten, die zuvor mit Ether nicht betäubt werden konnten, waren mit Chloroform narkotisierbar. Während die Ärzte Ether mittels spezieller Geräte applizieren mussten, waren für die Chloroform-Narkose keine komplizierten Gerätschaften nötig; ein Tuch oder Schwamm reichte aus. Dadurch war auch ein mobiler Einsatz möglich. Die schwere Entflammbarkeit ermöglichte Not-Operationen ohne Tageslicht bei Kerzenschein oder Gasflamme, ferner den Einsatz von Brenneisen. Zudem bestand während einer Operation keine ständige Explosionsgefahr mehr. Chloroform wirkte außerdem muskelrelaxierend und nicht wehenhemmend, was in der

¹⁴⁸ Vgl. J. N. NEUMANN (2001), S. 90.

¹⁴⁹ Vgl. B. HEINRICHS (2006), S. 223. Das „Nicht-Schadensprinzip“ ist eine Verpflichtung des Arztes gegenüber dem Patienten, durch die Therapie-Wahl kein zusätzliches Leid zu bewirken.

¹⁵⁰ Vgl. B. HEINRICHS (2006), S. 13f; 16. „Das Heil des Kranken sei höchstes Gesetz!“

Geburtsheilkunde sehr geschätzt war. Damit wurde Chloroform schnell das Mittel der Wahl zur Durchführung von Narkosen.

Dass Chloroform-Narkosen nicht risikolos durchführbar waren, war allerdings schon seit den ersten Anwendungen bekannt und Gegenstand fachlicher Diskussionen. Bereits Simpson gab erste Hinweise zu unerwünschten irritierenden Wirkungen am Respirationstrakt, die er 1848 bei seinen Tests mit 50 Probanden beobachtet hatte.¹⁵¹ Weitere Erfahrungsberichte sprachen von schwerwiegenden Atem-Störungen bis hin zur Asphyxie.¹⁵² Berichte über Narkosetote fanden Einzug in die öffentliche Presse¹⁵³ und warfen die Frage nach der Berechtigung auf, dieses Narkotikum routinemäßig einzusetzen. Schon früh war es üblich, den Patienten in die Risikoentscheidung mit einzubeziehen und ihn über die Narkose mit seinen Folgen aufzuklären.¹⁵⁴ In England war die Einführung der Anästhetika in den 1840er-Jahren bereits von Risiko-Berechnungen begleitet. Der Edinburgher Chirurg James Simpson schrieb 1847, dass eine „numerische Methode“ die beste und sicherste Methode sei, um die Anästhesie auf eine rationale Basis zu stellen.¹⁵⁵ Diese Auswertungs-Methode war in Deutschland zu der Zeit nicht üblich, obwohl deutsche Ärzte bisweilen Ergebnisse aus englischen Statistiken nutzten. Aussagekräftige statistische Erhebungen gab es in Deutschland erst Ende des 19. Jhs. mit der Narkosestatistik des Chirurgen Ernst Julius Gurlt. Allerdings wurden Narkosezwischenfälle und Informationen über Risiken in der Fachpresse bemerkenswert offen diskutiert. Mit der Verwissenschaftlichung der Medizin wuchs dann aber das Interesse, die unerwünschten Wirkungen nicht nur zu benennen, sondern auch zu quantifizieren. Hierzu diente die zeitgenössische Fachliteratur als eine Art Faktendatenbank, die im 19. Jh. bereits als valides Instrument einer Nutzen-Risiko-Analyse konsultiert wurde. Die in Berichten zusammengefassten Informationen gaben einen qualitativen und quantitativen Überblick zu möglichen Risiken sowie deren Ausmaß der Schädigung. Dies galt hinsichtlich des Einsatzes von Chloroform gegen-

¹⁵¹ Vgl. J. SIMPSON (1848), S. 1–22.

¹⁵² Vgl. A. CLOETTA (1881), S. 23–26.

¹⁵³ Vgl. C. L. SCHLEICH (1906), S. 6.

¹⁵⁴ Vgl. J. MIKULICZ (1901), S. 773f.

¹⁵⁵ Vgl. T. SCHLICH (2006), S. 10.

über einem allerdings kaum realistischen Verzicht auf die Narkose und gegenüber dem zweiten etablierten Inhalationsnarkotikum Ether.

Die Quantifizierung des Todesfallrisikos einer Chloroform-Narkose ist ein frühes Beispiel einer zusammenfassenden Risikobewertung in Deutschland. Erste Ansätze fanden bereits in den ersten beiden Jahren nach Einführung des Chloroforms durch den Arzt Nicolas Berend in Hannover statt. Registriert wurden 48 Todesfälle in zwei Jahren, unbekannt war aber die Anzahl der Anwendungen. Sie konnte lediglich geschätzt werden und wurde mit mehr als 100.000 angegeben.¹⁵⁶ In England hingegen waren bereits groß angelegte statistische Untersuchungen etabliert. Dort hatten sich schon 1777 der Polikliniker John Millar (1733–1805) und 1803 der Mediziner Thomas Percival (1740–1804) für die Anwendung und Etablierung von statistischen Risikoanalysen eingesetzt. 1829 erschien das Werk von Bisset Hawkins (1796–1894) mit dem Titel „The Elements of Medical Statistics“. Gegenstand der statistischen Untersuchungen waren zunächst epidemiologische Fragestellungen, Untersuchungen zur öffentlichen Gesundheit sowie Überprüfungen von Therapien. Der Mediziner und Epidemiologe William Farr (1807–1883) wertete die Todesursachen innerhalb der englischen Bevölkerung aus und ermöglichte auf Grundlage seiner statistischen Erhebung Prognosen zur Sterblichkeit einzelner Bevölkerungsgruppen. Seine Ergebnisse wurden 1837 in den „British Annals of Medicine“ veröffentlicht.¹⁵⁷ Auch John Snow führte 1854 in London Untersuchungen mit statistischen Auswertungen durch. Er untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Ausbruch und der Verbreitung der Cholera im Zusammenhang mit der Trinkwasserversorgung. Hinter den Untersuchungen in England standen u.a. staatliche Institutionen. Deren besonderes Interesse lag darin, größere Bevölkerungskreise mit wirksamen Therapien zu versorgen. Deswegen waren statistische Analysen größerer Kollektive nötig, um signifikante Prognosen geben zu können. Diese statistischen Untersuchungen blieben allerdings auf England beschränkt. Dass in Deutschland zusammenfassende statistische Analysen von Patienten-Kollektiven lange Zeit wenig verbreitet waren, führte die Mannheimer Mathematikerin Christel Weiss auf den Nachhall romantischer naturphilosophischer Denkweisen vieler deutscher Mediziner zurück.¹⁵⁸ Demnach stand für den Arzt das Individuum, nicht das Kollektiv im

¹⁵⁶ Vgl. N. BEREND (1850), S. VI–VII.

¹⁵⁷ Vgl. E. MAGNELLO (2002), S. 98.

¹⁵⁸ Vgl. C. WEISS (2005), S. 8.

Vordergrund. Obgleich vereinzelt auf die Empfehlungen der zahlreichen angelsächsischen Komitees¹⁵⁹ referenziert wurde, fanden die Chloroform-Komitees in Deutschland kaum Erwähnung. Allerdings muss die Feststellung Weiß', in England durchgeführte Studien, sowie die „modernen Evaluierungsmethoden“ seinen in Deutschland kaum zur Kenntnis genommen worden, für die wissenschaftlichen Diskussionen um die Chloroform-Narkose relativiert werden. Ärzte wie August Falck, Rudolf Buchheim, Carl von Schroff und sein Sohn griffen die Ergebnisse der statistischen Erhebungen ihrer englischen Kollegen auf und verwandten die Zahlen als Grundlage für eigene Bewertungen.¹⁶⁰ Vergleiche zwischen bereits in Deutschland ermittelten Ergebnissen zur Sterblichkeit und englischen Zahlen ließen allerdings Zweifel an der Verlässlichkeit der deutschen Angaben aufkommen, da sie stark voneinander abwichen. So überraschte, dass nach den vorliegenden Zahlen das Risiko an einer Chloroform-Narkose zu sterben in England höher gelegen sein soll als in Deutschland. Dabei war bekannt, dass in England professionelle Narkoseärzte alleine für eine Narkose verantwortlich waren. Die Spezialisierung einer Berufsgruppe war als eine risikominimierende Maßnahme anerkannt und sollte eigentlich einen Zugewinn an Sicherheit erwarten lassen.¹⁶¹ Die Diskrepanz zwischen Professionalisierung und Risiko-Zuwachs weckte Zweifel an der Validität der deutschen Datenbasis. So vermuteten die Wissenschaftler, dass deutsche Ärzte nicht alle Vorfälle meldeten, da sie strafrechtliche Konsequenzen befürchteten oder Bedenken hatten diskreditiert zu werden. Um nicht von deutschen Spontan-Meldungen und angelsächsischen Bewertungen abhängig zu sein, fand Ende des 19. Jh. erstmals eine über fünf Jahre dauernde statistische Studie von Narkotika in Deutschland statt. Ernst Julius Gurlt, der während seines Medizin-Studiums geraume Zeit in England verbracht und dabei Einblick in die englischen Risikoanalysen genommen hatte, führte die Untersuchungen durch. Er hatte nach eigenen Angaben gute Kenntnis von den englischen Untersuchungen zum Chloroform, die ihm bereits für seinen zweiten Bericht zur Verfügung gestellt wurden.¹⁶²

¹⁵⁹ Siehe hierzu S. ANDERSON (2011).

¹⁶⁰ Vgl. C. D. R. v. SCHROFF / C. R. v. SCHROFF (1873), S. 482–491.

¹⁶¹ Vgl. C. BROCK (2013); sowie M. PERNICK (1983).

¹⁶² E. GURLT (1893), S. 66.

Die Studien Gurlts sind von besonderem Interesse, da sie nicht nur qualitativ Auskunft zu den beobachteten Nebenwirkungen geben, sondern eine Quantifizierung der Risiken zulassen, da die Anwendungen sehr genau dokumentiert wurden. Zwar ist die Anzahl der berichtenden Ärzte mit 45–63 Berichterstatlern im Verhältnis aller Ärzte in Deutschland (ca. 23.000) verhältnismäßig gering, sie ist allerdings die einzige deutsche Studie in der Zeit, die überhaupt genauere Auskunft zur Anzahl der Anwendungen gibt. Der Aufbau seiner Berichte erfolgte immer nach einem festen Schema. Als erstes gab Gurtl einen Überblick zu den statistisch ermittelten Mortalitäts-Raten ausgewählter Narkotika und kommentierte diese vereinzelt. Als Anhang gab er umfassend Berichte der einzelnen Ärzte wieder, die wie in der deutschen Literatur üblich, Einzelfälle schilderten. Die Narkose-Statistik Gurlts stellt damit eine Kombination zwischen den zwei Risikobewertungs-Methoden dar, der reinen statistischen Auswertung nach englischem Vorbild und der in Deutschland üblichen Darstellung von Einzelfällen zu Nebenwirkungen oder Risiken. An der Risiko-Bewertung der Chloroform-Narkose zeigt sich, wie die Methode des „vorsichtigen Abwägens“¹⁶³ allmählich mit statistischen Analysen ergänzt wurde. Die statistischen Ergebnisse Gurlts wurden bis auf eine Ausnahme in jährlichen Abständen auf dem Berliner Chirurgen Kongress veröffentlicht. Das auf diese Weise ermittelte Risiko für Chloroform schwankte zwischen 4.278 bis 1.350 Anwendungen pro Todesfall und wurde schließlich über 6,5 Beobachtungsjahre und 240.806 Anwendungen gemittelt auf 2.075 Anwendungen pro Todesfall angegeben. Dies belegte zunächst, dass die in Deutschland durchgeführte Chloroform-Narkose – wie vermutet – tatsächlich risikoreicher war als in England mit 3.500 Anwendungen pro Todesfall. Im Vergleich zu Ether-Narkosen, deren Todesfallrisiko mit 1:5.112 angegeben¹⁶⁴ wurde, schnitt Chloroform hingegen deutlich schlechter ab. Die auswertbare Datenbasis war für Ether allerdings fast viermal kleiner als die für Chloroform.

Aus den Zahlen lässt sich ableiten, dass Chloroform bis zum Ende des 19. Jhs. das am weitesten verbreitete Narkotikum war. Ab 1895 nahm die Anwendung beider Inhalationsnarkotika ab. Da nicht anzunehmen ist, dass die Anzahl der Operationen rückläufig war, bedienten sich die Ärzte anderer Methoden für die Durchführung einer schmerz-

¹⁶³ Vgl. C. L. SCHLEICH (1906), S. 19f.

¹⁶⁴ Vgl. E. GURLT (1897), S. 475.

freien Narkose, so dass die beiden Narkotika durch andere Mittel ersetzt wurden.¹⁶⁵ Sehr wahrscheinlich ist der Rückgang durch die sich allmählich etablierende Infiltrationsanästhesie zu erklären.¹⁶⁶ Somit ist die von Brandt oder Schönbauer¹⁶⁷ beschriebene Wiedereinführung des Ethers,¹⁶⁸ zumindest für Deutschland bis zum Ende des 19. Jhs. nicht festzustellen. Dieses konstatieren auch Göerig und Böhrer 1994 in einer äußerst knappen Gegenüberstellung des Streits zwischen Ether- und Chloroform-Anwendern.¹⁶⁹

Weiterhin ist ersichtlich, dass sich das Todesfall-Risiko der Chloroform-Narkose in den letzten drei Jahren auf ca. 1:1.400 einpendelte, was das Risiko verhältnismäßig konstant und damit gut kalkulierbar erscheinen ließ. Da die Nebenwirkungen sowie deren Auftreten in den verschiedenen Stadien der Chloroform-Narkose bekannt waren, war es ein Einfaches, standardisierte risikominimierende Maßnahmen zu ergreifen. Vor allem bestanden sie darin, Reaktionen des Körpers während der Narkose minutiös zu beobachten, zu deuten und schnelle Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

Die Risikoberechnungen für die Ether-Narkose lieferten hingegen keine konstanten Ergebnisse. Voraussagen über das tatsächliche Risiko waren damit nur schwer möglich. Vordergründig erschien allerdings das Risiko, das von einer Ether-Narkose ausging geringer zu sein. Hieran schließt sich die Frage der Akzeptanz des Mortalitäts-Risikos von Chloroform und Ether an. Trotz der statistisch ermittelten Ergebnisse Gur-lts und seiner ausdrücklichen Empfehlung für Ether, entschieden sich die Ärzte oft nicht für die Narkose mit Ether, sondern gingen das für Chloroform festgestellte Risi-

¹⁶⁵ Vgl. z.B. L. MENCZER (1992), S. 506. Nach Menczer war die schmerzfreie Operation eine der wichtigsten Innovationen den 19. Jh.

¹⁶⁶ Vgl. F. POVACZ (2007), S. 107f. Bereits um 1880 versuchten Ärzte durch Injektion von Cocain, dessen anästhesierende Wirkung auf Schleimhäute bekannt war, eine betäubende Wirkung zu erzeugen. Nach anfänglich zu hohen Dosierungen gelang es dem Chirurgen Paul Reclus (1847–1914), um 1890 mit 0,5-1% Cocain Lösungen erfolgreich schmerzfreie Operationen durchzuführen. Der Wirkmechanismus war jedoch unbekannt. Der Arzt Carl Ludwig Schleich (1859–1922) optimierte die Injektionslösungen und Applikationsorte, um gezielt die Nervenbahnen, die für Schmerz-Weiterleitung verantwortlich waren, zu betäuben. Im April 1892 stellte er auf einem Kongress seine Methoden dem breiten Publikum als ungefährlichere Alternative zur konventionellen Narkose mit Chloroform oder anderen Substanzen vor. Die lokale Anästhesie fand breiten Anklang in der Ärzteschaft.

¹⁶⁷ Vgl. SCHÖNBAUER (1948), S. 15.

¹⁶⁸ Vgl. L. BRANDT (1997), S. 89.

¹⁶⁹ Vgl. M. GOERIG / H. BÖHRER (1994), S. 125.

ko von 1:2.075 ein. Ein möglicher Grund könnte nicht zuletzt in der einfacheren Handhabung der Substanz zu sehen sein.

Eine Auswertung der von Gurlt veröffentlichten Anzahl durchgeführter Narkosen zeigt, dass die Datenlage der Studie umfangreich genug war, um valide Aussagen über Häufigkeitsverteilungen von Nebenwirkungen treffen zu können. Die folgende Tabelle nennt die Anzahl der zu behandelnden Probanden, die erforderlich ist, um unterschiedlich häufige Nebenwirkungen erkennen zu können.¹⁷⁰

Tbl 1: Übersicht zur Klassifizierung von Nebenwirkungen und die dafür nötige Anzahl an Probanden.

Beschreibung	Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkung	Anzahl der Probanden
Gelegentlich	1:1.000	2.723
Selten	1:10.000	29.773
Sehr selten	1:100.000	297.755

Demnach waren die von Gurlt durchgeführten Studien für die Chloroform-Narkose mit einer Fallzahl von 240806 annähernd umfangreich genug, um nach heutiger Terminologie „sehr seltene“ Nebenwirkungen festzustellen. Der Umfang der erhobenen Werte für die Ether-Narkose ließen zumindest Aussagen bis zu „seltenen“ Nebenwirkungen zu.

¹⁷⁰ Vgl. BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V. (1985), S. 25; sowie P. GABRIELLA / P. ZWEIFEL (1988), S. 44 und H. HERKNER / M. MÜLLER (2011), S. 41.

3 Antipyrin

3.1 Antipyrin - Chinizin oder Pyrazolon?

Zur Behandlung fieberhafter Erkrankungen verordneten die Ärzte im 19. Jh. nicht selten kühle oder lauwarne Vollbäder. Um eine ausreichende Fiebersenkung zu erreichen, mussten die Bäder aber viele Stunden, nötigenfalls auch über Nacht, genommen werden. Die Senkung des Fiebers auf diese Weise zeigte durchaus Erfolge. So konnten die Ärzte mit Hilfe dieser Methode bereits eine deutliche Reduktion der Mortalität z.B. bei Typhus-Kranken von 25% auf 8% erreichen, oder auch andere Erkrankungen in ihrem Verlauf günstig beeinflussen. Es war jedoch nicht immer möglich fiebernde Patienten zu baden, um deren Körpertemperatur zu senken.¹ Die Therapeuten versuchten das Fieber ihrer Patienten auch mit Chinin, Digitalis, Veratrin,² Salicylsäure, Conchionon, Hydrochinon, und schließlich mit synthetischen Substanzen wie Resorcin, oder Kairin, zu senken. Diese Substanzen konnten die Therapie ergänzen³ oder machten die Behandlung mit Bädern sogar verzichtbar. Oftmals hatten sie allerdings eine unbefriedigende therapeutische Wirkung oder zeigten schwere Nebenwirkungen, so dass sie wieder abgesetzt werden mussten. Die Defizite der alten Arzneimittel und der Wunsch des Marktes nach neuen, potenten, gut verträglichen Wirkstoffen, machte die Entwicklung neuer synthetischer Antipyretika interessant, zumal sie industriell gefertigt und lukrativ verkauft werden konnten.

Die Leitsubstanz für die Entwicklung neuer synthetischer Antipyretika in der zweiten Hälfte des 19. Jhs, war das Chinin.⁴ Die Forscher waren der Ansicht, dass das Chinolin-Grundgerüst für die antipyretische Wirkung verantwortlich sei und mit der Derivatisierung dieser Verbindung weitere gute Mittel zu finden seien.⁵ Erste vermarktete Verbindung, deren Grundgerüst dem Chinin ähnlich war, war das von Otto Fischer (1852–1932) bei der Synthese von Oxychinolinen gefundene Oxyhydromethylchinolin mit dem Handelsnamen Kairin.⁶ Kairin hatte zwar einen starken fiebersenkenden Effekt, jedoch war die Wirkung nur kurz. Die Körpertemperatur stieg sehr rasch

¹ Vgl. ERNST (1884), 659.

² Vgl. H. STEINACKER (1886), S. 4; sowie L. KREHL (1900), S. 149.

³ Vgl. LIEBERMEISTER (1884), S. 602.

⁴ Vgl. H. MEYER / R. GOTTLIEB (1910), S. 400.

⁵ Vgl. P. GUTTMANN (1884), S. 484.

⁶ Vgl. C. FRIEDRICH / W.D. MÜLLER-JAHNCKE (2005), S. 475f.

wieder an, was von einem ausgeprägten Kältegefühl begleitet war.⁷ Die Wirkungsweise, vor allem aber die unerwünschten Reaktionen, verhinderten eine feste Etablierung des synthetisch hergestellten Kairins in der Fiebertherapie⁸, weshalb die Ärzte weiterhin das lang bekannte Chinin bevorzugt anwandten. Trotzdem gingen die Forschungen auf dem Gebiet der synthetischen Darstellung chininähnlicher Substanzen mit dem Ziel weiter, bessere Wirkstoffe zu entwickeln.

Der Chemiker Ludwig Knorr (1859–1921) forschte ebenfalls an der Synthese von Chinin-Derivaten. Im Jahr 1884 veröffentlichte er, in knappen Worten, Ergebnisse seiner Forschungsarbeiten.⁹ Demnach sollten Chinolin-Derivate in mehrstufigen Synthesen aus Carbonsäureestern mit aromatischen Amidokörpern im schwefelsauren Medium bei 120 °C synthetisierbar sein. Kondensationsprodukte bezeichnete er als Oxychinoline. Diese Substanzen waren nach Knorrs Ansicht Ausgangsstoffe zur Herstellung von Farbstoffen und Medikamenten. Zeitgleich beschrieb Knorr aber auch eine Synthese zur Gewinnung von Oxypyrazol.¹⁰

Diese Verbindung war ähnlich der Oxychinoline aus der Reaktion von Acetessigester mit Hydrazin unter Abspaltung von Wasser und Alkohol zu gewinnen. Das ölige Zwischenprodukt ließ sich leicht mit Halogenverbindungen alkylieren. Das Zwischen-Produkt bezeichnete Knorr als Methylphenyloxypyrazolon ($C_{10}H_{10}N_2O$). Nach Alkylierung dieser Substanz und anschließendem Waschen mit Ether erhielt Knorr ein Präparat mit einem Schmelzpunkt von 116 °C. Auf die Verwendung der Substanz ging er nicht ein. Die beiden Synthesewege wurden am 22. Juni 1883 unter der Nummer D.P. 26428 für die Darstellung der Chinolinderivate und D.P. 26429 für die Darstellung von Oxypyrazolonen zum Patent angemeldet.

⁷ Vgl. P. GUTTMANN (1884), S. 306.

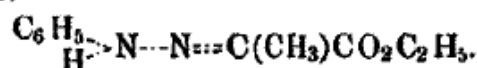
⁸ Vgl. M. REIHLEN (1884), S. 68.

⁹ Vgl. L. KNORR (1884), S. 148.

¹⁰ Vgl. L. KNORR (1884), S. 149.

Schwefelsäure übergossen, sich selbst überlassen oder kurze Zeit mit concentrirter Schwefelsäure auf 180° erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird mit Alkali genau neutralisirt. Es fällt Oxymethylchinolin vom Schmelzpunkt 221° in Flocken aus.

Ludwig Knorr in Erlangen. Darstellung von Oxypyrazolen durch Einwirkung von Acetessigestern, ihren Substitutionsprodukten und Homologen auf Hydrazine. (D. P. 26429 vom 22. Juli 1883.) Ein Oxypyrazol ist ein Körper, der durch Condensation von Acetessigester mit einem Hydrazin unter Wasser- und Alkoholaustritt entsteht. Acetessigester vereinigt sich mit Phenylhydrazin unter Wasseraustritt zu dem einfachen Condensationsprodukt von der Formel:



Dieses Produkt wird beim Vermengen beider Componenten als gelbes Oel erhalten, welches beim Erwärmen unter Alkoholaustritt in Methylphenyloxypyrazol, einen festen Körper von der Formel $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, übergeht. Man erhitzt den Phenylhydrazinacetessigester auf 100°, bis eine Probe beim Erkalten oder Uebergiessen mit Aether vollständig fest wird. Die Reaktionsmasse wird noch warm in Aether gegossen und die ausgeschiedene Krystallmasse in Aether gewaschen. Methylphenyloxypyrazol giebt sowohl mit Basen als mit Säuren Salze. Sein Schmelzpunkt liegt bei 127°. Beim Erhitzen mit Halogenalkylen auf 100° entstehen sehr leicht Alkylderivate. Das Methylderivat z. B. krystallisirt aus Aether in perlmutterglänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 116°. Durch wasserentziehende Mittel, z. B. durch einen Ueberschuss von Phenylhydrazin, entsteht aus dem Methylphenyloxypyrazol beim Erhitzen unter Wasseraustritt ein Anhydridkörper von der Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$. In gleicher Weise wie Phenylhydrazin reagiren unter Wasser- und Alkoholaustritt die aus Toluidin etc. erhaltenen Hydrazine auf Acetessigäther und seine Substitutionsprodukte.

Abb 7: Auszug aus dem Bericht der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1884

Beate Hennig beschrieb 1993 in Ihrer Biographie über Ludwig Knorr, dass dieser von der Annahme ausging, Antipyrin habe eine chinolinartige Grundstruktur, da es ähnliche chemische Eigenschaften wie das Kairin habe. Zudem zeige Antipyrin auch ähnliche Reaktionen, wie sie vom Phenylsulfocarbizin¹¹ bekannt waren, das Emil Fischers erforscht hatte. Hieraus folgte Knorr, dass Antipyrin die gleiche funktionelle Carbizin-Gruppe haben müsse. Er stellte die Strukturformel eines Chinolin-Derivates mit der Carbizin-Gruppe auf und nannte die Verbindung Oxymethylchinizin. Es sei das Kondensationsprodukt aus Phenylhydrazin mit Acetessigäther (Synonym: Acetessigester¹²).¹³ Wegen des leicht bitteren Geschmacks der Substanz vermutete Knorr eine pharmakologische Wirkung und bot die Synthesemethode am 11. Juli 1883 der Firma Meister, Lucius und Brünning in Hoechst am Main an. In seinem Anschreiben an Hoechst stellte Knorr heraus, dass er eine sehr einfache und vor allem günstigere Synthese von Oxychinolinen entwickelt habe, die neue Möglichkeiten zur Synthese von Antipyretika bot. Hoechst stimmte dem Geschäft, das sich im nachhinein für beide Seiten als äußerst lukrativ erwies, zu.¹⁴ Auffällig ist hingegen, dass in der angebotenen Patentschrift No.: 26429 kein Begriff über Derivate des Chinolins zu finden, sondern stets von Oxy-Pyrazolen die Rede war.¹⁵ Der Pharmakologe Wilhelm Filehne (1844–1927), der bereits Kairin pharmakologisch überprüft hatte, testete auch die neue Substanz.¹⁶

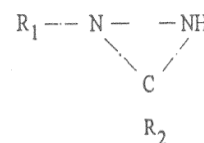


Abb 8: Carbizin

Mediziner, die im Jahr vor der Markteinführung Antipyrin in multizentrischen Tests klinisch erprobten, blieben noch Jahre danach im Glauben, dass Antipyrin, wenn auch synthetisch gewonnen, mit dem vertrauten Chinin chemisch verwandt sei.¹⁷

Zur Prüfung der Identität wurde die gute Löslichkeit in Wasser, Chloroform und Ethanol sowie die schwere Löslichkeit in Ether herangezogen. Weitere Identitätsreaktionen waren die Umset-

¹¹ Vgl. LADENBURG (1887) S. 184f. Nach dem Handwörterbuch der Chemie handelte es sich beim Phenylsulfocarbizin um eine Substanz, die im Gegensatz zu den strukturell verwandten Hydrazinen, wesentlich stabiler gegenüber Reduktions- oder Oxidationsmitteln war. Der Schmelzpunkt lag bei 129°C.

¹² Vgl. H. HAGER / B. FISCHER / C. HARTWICH (1891), S. 287.

¹³ Vgl. B. HENNIG (1993) S. 43f.

¹⁴ Vgl. B. HENNIG (1993) S. 47.

¹⁵ Vgl. B. HENNIG (1993) S. 11. Patentschrift No. 26429: „Verfahren zur Darstellung von Oxy-pyrazolen durch Einwirkung von Acetessigestern, ihren Substitutionsprodukten und Homologen auf Hydrazine.“

¹⁶ Vgl. R. STOLZ (2012), S. 85.

¹⁷ Vgl. P. GUTTMANN (1884), S. 48; sowie PRIOR (1884), S. 598.

zung mit chromsaurem Kali (Kaliumdichromat), die zu einem gelben Niederschlag führte, oder die Farbreaktionen von Antipyrin-Lösung mit salpetriger Säure (smaragdgrün), oder mit Eisenchlorid (rot). Der Schmelzpunkt wurde mit 113 °C angegeben.¹⁸

Der Assistent des Pharmakologischen Institutes der Universität in Berlin Bernhard Fischer (1856–1905) bezeichnete Antipyrin ebenso als Oxydimethylchinizin.¹⁹

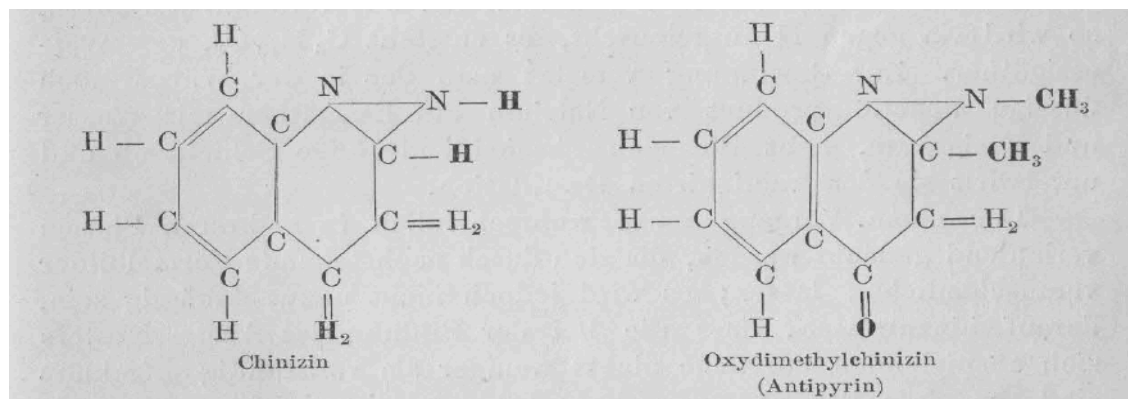


Abb 9: Strukturformeln Chinizin und Antipyrin aus dem Jahr 1887²⁰

Er führte weiter aus, dass wenn die Substanz verunreinigt war, sich die Schmelztemperatur von 113°C auf unter 110°C erniedrigte.

Obwohl der Begriff Pyrazol schon 1884 von Knorr veröffentlicht wurde, persistierte die Bezeichnung Chinizin noch Jahre. Am 12. März 1888 hielt der Arzt Franz Mahnert einen Vortrag über das Antipyrin im Verein der Ärzte in der Steiermark. Gleich zu Beginn seiner Ausführungen wies er, ohne eine Quelle zu nennen, darauf hin, dass Antipyrin in der Literatur fälschlich als Oxydimethylchinizin bezeichnet werde. Es handele sich vielmehr um Dimethyloxypyrazol oder Dimethylpyrazolin.²¹ Warum Knorr erst 1887, nachdem Antipyrin im Markt fest etabliert war, die ursprüngliche chemische Bezeichnung als Chinizin widerrief und es fortan als Pyrazolon bezeichnete,²² wird in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur mit einer schlichten Berichtigung

¹⁸ Vgl. H. STEINACKER (1886), S. 18; sowie A. PRIBRAM (1884), S. 390; sowie F. FISCHER (1885), S. 579.

¹⁹ Vgl. B. FISCHER (1887), S. 101.

²⁰ Vgl. B. FISCHER (1887), S. 101.

²¹ Vgl. F. MAHNERT (1888), S. 3.

²² Vgl. F. EIDEN (1999), S. 75.

der chemischen Struktur auf Grund einer Fehlannahme begründet.²³ Gleichwohl wurde diese Umstellung vom Chinizin zum Pyrazolon in Fachjournalen nicht besonders hervorgehoben. Das medizinische Fachpublikum benutzte ohnehin den von Knorr nachdrücklich geforderten Handelsnamen Antipyrin,²⁴ der keinen Aufschluss auf die chemische Konstitution zuließ und vielmehr die Hauptindikation hervorhob.

Die neue Bezeichnung für das Antipyrin fand nur langsam Einzug in die Lehrbücher. Während noch Oswald Schmiedebergs (1828–1921) „Grundriss der Arzneimittellehre“ aus dem Jahr 1888 zu der „Gruppe des Antipyrins“ neben dem Antipyrin auch Substanzen wie Kairin und Chinolin subsumierte²⁵, ist im „Lehrbuch zur Arzneimittel- und Verordnungslehre“ von Hermann von Tappeiner (1847–1927) aus dem Jahr 1890 die neue chemische Bezeichnung mit Dimethylphenylpyrazolon angegeben. In der dritten Ausgabe des Arzneibuchs für das Deutsche Reich 1890 gingen die Autoren weniger auf die chemische Bezeichnung als auf die Analytik des Antipyrins ein. Sie bezeichneten es als „Antipyrinum“. Im weiten Teilen übernahmen sie die in der Literatur angegebenen Identitätsreaktionen. Offizinelles Antipyrin musste einen Schmelzpunkt von 113 °C haben sowie kristallin, farb- und geruchlos sein. Antipyrin war in Wasser, Ethanol und Chloroform löslich und in Ether schwer löslich. Eine wässrige Antipyrin-Lösung musste neutral und farblos sein. Zum Ausfällen des Antipyrins aus einer wässrigen Lösung schrieb das Arzneibuch eine Gerbsäurelösung (Gallusgerbsäure-Lösung) vor. Die wässrige Antipyrin-Lösung verfärbte sich auf Zugabe von Salpetersäure grün, nach Erhitzen und weiterer Zugabe von Salpetersäure rot. Als einen empfindlichen Farb-Nachweis gab das Arzneibuch die Reaktion einer wässrigen Antipyrin Lösung mit Eisenchlorid an. Hier war noch bei einer Konzentration von 1:1.000 eine rote Färbung sichtbar. Diese Färbung sollte nach Zugabe von Schwefelsäure in hellgelb übergehen.

²³ Vgl. R. STOLZ (2012), S. 84. In diesem Punkt wäre es sehr interessant das Archiv der Firma Hoechst zu konsultieren, und zu untersuchen, wie es sich um die Informationspolitik von Seiten des Erfinders und der Firma gegenüber den Ärzten verhielt. Leider verweigert das Hoechst Archiv zur Zeit eine Einsicht in die Akten. Es ist insbesondere zu klären warum zu dem Zeitpunkt die Strukturformel der Substanz nicht veröffentlicht war, obwohl Knorr ein entsprechendes Patent für Phenazon angemeldet hat.

²⁴ Vgl. W.D. MÜLLER-JAHNCKE / Christoph FRIEDRICH / Ulrich MEYER (2005), S. 136f. Da die Bezeichnung für das Phenazon die ersten Jahre sehr uneinheitlich und wegen der lange bestehenden Unsicherheit bezüglich der chemischen Natur des Wirkstoffes, wird in dieser Arbeit durchgängig der Handelsname Antipyrin für die Substanz verwendet.

²⁵ Vgl. SCHMIEDEBERG (1888), S. 104.

Der Arzneibuch-Kommentar aus dem Jahr 1891 nannte für Antipyrin die Synonyme Phenyl-Dimethyl-Pyrazolon, Oxydimethylchinizin, oder Dimethyl-Oxychinizin. In einem kurzen geschichtlichen Abriss über das Antipyrin bemerkten die Autoren des Kommentars, dass Antipyrin von Knorr erstmals 1884 dargestellt und als Chinizin bezeichnet (D.R.P. 26428) wurde. Erst später sei Knorr zur Auffassung gelangt, dass es sich bei Antipyrin vielmehr um Pyrazolon (D.R.P. 26429) handele. Es sei durch Kondensation aus Acetessigether mit Phenylhydrazin und anschließender Methylierung herzustellen. Die Autoren verwiesen unter Angabe der Patentnummer „D.R.P. 26429“ auf das angemeldete Patent Knorrs zum Pyrazolon aus dem Jahr 1884.²⁶

Die Influenza-Epidemie in den Jahren 1889 und 1890 förderte die Verbreitung des Mittels und machte es populär.²⁷ In diesem Zeitraum erweiterte sich auch das Therapie-Spektrum. Neue etablierte Indikationsgebiete waren Analgesie, z. B. bei Migräne²⁸, Rheumatismen²⁹, aber auch andere.³⁰

²⁶ Vgl. H. HAGER / B. FISCHER / C. HARTWICH (1891), S. 287f.

²⁷ Vgl. E. ERNST (1969), S. 23.

²⁸ Vgl. N.N.21 (1888), S. 121; sowie R. JAKSCH (1888), S. 168.

²⁹ Vgl. C. BERDACH (1888), S. 329.

³⁰ Vgl. N.N.4. (1888), S. 807. Hämorrhoidalgeschwüre; sowie N.N.14 (1888), S. 495. Seekrankheit; sowie N.N.19 (1888), S. 597. Bei der Entbindung; sowie N.N.20 (1888), S. 596f. Bei Keuchhusten; sowie N.N.24 (1888), S. 915.

3.2 Antipyrin in klinischen Prüfungen 1884

Der Pharmakologe Wilhelm Filehne (1844–1927) aus Erlangen testete als erster die Substanz an gesunden Probanden und fiebernden Patienten im November 1883,³¹ um deren Eignung in der Praxis zu überprüfen. Er stellte eine „allmählich einsetzende, bei passender Dosierung 5–18 Stunden anhaltende“³² antipyretische Wirkung fest. Hierfür waren verhältnismäßig hohe Dosen von fünf bis sechs Gramm nötig, die in drei Einzeldosen von zweimal zwei Gramm und einmal einem Gramm mit jeweils mit einer Stunde Abstand verabreicht werden sollten. Die gute Wasserlöslichkeit sowie der nur leicht bittere und gut korrigierbare Geschmack der Substanz ließen diese hohen Gaben zu. Als Nebenwirkungen beschrieb Filehne „zuweilen“ Erbrechen. Im Allgemeinen beobachtete er bei der „größten Mehrzahl“ keine „unangenehmen“ Nebenwirkungen. Aus der „eingehenden klinischen Prüfung“ schloss Filehne, Antipyrin sei „in hohen Maasse würdig“, von weiteren Kliniken getestet zu werden und schließlich zu einem späteren Zeitpunkt in den Handel zu kommen.³³

Ebenso wie Filehne testete der ärztliche Direktor des städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin, Paul Guttman (1834–1893), das Antipyrin. Neben der prinzipiellen Überprüfung der antipyretischen Wirkung war es Gutmans Ziel, die Anzahl der veröffentlichten Fallberichte zu erhöhen. So erprobte Guttman zu Beginn des Jahres 1884 Antipyrin an „27 hoch fiebernden Kranken“.³⁴ Neben der guten fiebersenkenden Wirkung sah Guttman im Vergleich zum Kairin einen Zusatznutzen in der langsamen, lang anhaltenden Absenkung der erhöhten Körpertemperatur. Der Wiederanstieg der Temperatur verlief ebenfalls langsam und ohne Frösteln des Patienten. Um eine erhöhte Temperatur für fünf Stunden um zwei bis drei Grad zu senken, applizierte Gut-

³¹ Vgl. M. REIHLEN (1884), S. 1.

³² Vgl. W. FILEHNE (1884), S. 641.

³³ Vgl. W. FILEHNE (1884), S. 641; sowie KOBERT (1884), S. 468. In dem von Kobert erstellten Referat zu Filehnes Bericht wurde das Antipyrin als Chinolinderivat bezeichnet und als „Chininsurrogat“ eingestuft.

³⁴ Vgl. P. GUTTMANN (1884), S. 305. Sechs Fälle von Pneumonia fibrinosa (Lungenentzündung) (darunter ein Fall kombiniert mit Pericarditis fibrinosa (Herzbeutelentzündung)), Sechs Fälle von Typhus abdominalis (durch eine Salmonellose hervorgerufenes enterisches Fieber), vier Fälle von Phthisis pulmonum (Lungen-Tuberkulose) (mit kontinuierlich hohem Fieber); jeweils zwei Fälle von Scarlatina (Scharlach), Febris recurrens (Rückfallfieber), Erysipelas faciei (bakterielle Infektion der oberen Hautschichten im Gesicht), jeweils ein Fall von Variola (Pocken), Morbilli (Masern), Pleuritis exsudativa (feuchte Verlaufsform einer Brustfellentzündung), Erysipelas cruris (bakterielle Infektion der oberen Hautschichten am Unterschenkel), Phlegmone brachii (eitrige, diffus ausbreitende Entzündung von Weichteilen an der Rückseite des Oberarmes).

tmann bis zu sechs Gramm Antipyrin.³⁵ Selbst diese hohen Dosierungen führten bei den Patienten angeblich nicht zu „unangenehmen“ Nebenwirkungen.³⁶ Guttman beobachtete starke Schweißausbrüche, Absenkung der Pulsfrequenz, und in „einzelnen“, nicht näher ausgeführten Fällen Erbrechen nach der Applikation von Antipyrin. Als Nachteil der Therapie sah er, dass für einen ähnlichen therapeutischen Effekt etwa doppelt so viel Antipyrin wie Chinin nötig war. Guttman vertrat die Auffassung, dass eine erfolgreiche Markteinführung erst möglich sei, wenn die Therapiekosten beider Substanzen vergleichbar waren. Für die Bewertung verglich er die Preise des Antipyrins und des Chinins. Da der vorgesehene Verkaufspreis von 120 Mark pro Kilogramm Antipyrin in etwa die Hälfte des Preises für ein Kilogramm Chinin betrug, kam es für eine therapeutische Anwendung durchaus in Frage.³⁷

Am 14. Juli 1884 hielt Guttman einen Vortrag im „Verein für innere Medizin“ über seine therapeutischen Erfahrungen mit Antipyrin. Dort behauptete er, dass es sich beim Antipyrin um ein Derivat des Chinolins handelte und es damit dem Chinin strukturell sehr ähnlich sei. Guttman gab an, Knorr habe ihm zuvor persönlich bestätigt, dass es sich beim Antipyrin um ein Dimethyloxychinin handelte.³⁸ In der Zeit zwischen seiner ersten Veröffentlichung und seinem Vortrag verabreichte Guttman 33 weiteren Patienten Antipyrin, so dass er sich für seine Ausführungen auf Erfahrungen mit 60 Probanden stützen konnte.³⁹ Nach wie vor schätzte Guttman die gute, lang anhaltende fiebersenkende Wirkung und den nur langsam nachlassenden Effekt. Mit der Applikation von Antipyrin gelang es selbst Körpertemperaturen von 40°C um 3°C und mehr zu senken. Wobei er hervorhob, dass es nicht sein Ziel war, die Körpertemperaturen bis auf physiologische Werte zu bringen, da dies „für den therapeutischen Zweck nicht notwendig“⁴⁰ sei. An den Dosierungen von Filehnes (2+2+1 Gramm im Stundentakt) hielt Guttman fest. Niedrigere Dosierungen zum Beispiel in 0,5 g-Schritten bewirkten seinen Ausführungen nach nur unzureichende Effekte, und die hohen Dosierungen würden von den Patienten stets gut vertragen.

³⁵ Vgl. P. GUTTMANN (1884), S. 305.

³⁶ Vgl. SEIFERT (1884), S. 469.

³⁷ Vgl. P. GUTTMANN (1884), S. 306.

³⁸ Vgl. P. GUTTMANN (1884), S. 484.

³⁹ Guttman ergänzte zum Arbeit noch acht Pneumonie Patienten, 13 Fälle von Typhus abdominalis, 12 Fälle mit Phthisis pulmonum; drei Fälle mit Scarlatina, zwei Fälle mit Febris recurrens, drei Fälle mit Erysipelas faciei und capis, vier Fälle mit Variola (Pocken, fünf Fälle mit Morbilli, ein Fall mit Pleuritis exsudativa, ein Fall mit Phlegmone brachii, vier Fälle mit Intermitteus tertiana (Malaria), zwei Fälle mit Diphtherie, ein Fall mit Meningitis exudativa, Pleuritis.

⁴⁰ Vgl. P. GUTTMANN (1884), S. 484.

Als Nebenwirkungen traten vor allem starke Schweißausbrüche auf, was die Patienten jedoch nicht als unangenehm empfanden. „Hin und wieder“ konnte Guttman nach der Verabreichung von pulverisiertem Antipyrin in Oblaten Erbrechen beobachten, was er aber als unkritisch einstuft, weil es für den Patienten nicht besonders belastend war.

Bei der Therapie der Malaria war durch Antipyrin kein kurativer Effekt feststellbar. Zwar konnte das Antipyrin die belastend hohen Temperaturen der Krankheitsschübe kupieren, eine ursächliche Heilung bewirkte es natürlich nicht. In diesem Indikationsgebiet schied das Antipyrin daher als Chininersatz aus. Ungeachtet dessen konstatierte Guttman dem Antipyrin bei den übrigen Krankheiten gute fiebersenkende Eigenschaften. Trotz der doppelten Dosis traten nach Antipyrin-Gabe weniger unerwünschte Arzneimittelreaktionen auf als unter Chinin, das in höheren Dosen Ohrensausen und einen Chininrausch bewirkte. Damit blieb für die Entscheidung, ob eine therapeutische Anwendung in der Praxis zweckmäßig sei, noch der Preis als Kriterium. Da Chinin immer fast doppelt so teuer war wie Antipyrin und damit die Tages-Therapiekosten beider Präparate vergleichbar waren, hatte Guttman „die zuversichtliche Hoffnung, dass dieses Mittel (Antipyrin) eine sehr werthvolle Bereicherung“⁴¹ der Materia medica werden könne.

Am 23. Mai 1884 hielt der Assistenzarzt der medizinischen Universitätsklinik zu Breslau, Dr. Alexander, über den nichts Näheres bekannt ist, einen Vortrag über das Antipyrin und seine Wirkung bei fieberhaften Krankheiten in der „medizinischen Section der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Cultur zu Breslau.“ In seiner Einleitung stelle Alexander ebenso wie Guttman heraus, dass eine erhöhte Körpertemperatur nicht in jedem Falle dem Patienten schade. Fieber sei eine „höchst zweckmäßige Einrichtung der Natur“, die es dem Körper ermögliche, Krankheiten selbst zu bekämpfen. Aus diesen Gründen sei es falsch, erhöhte Körpertemperaturen in jedem Falle bis zu einer physiologischen Marke zu senken und damit die Selbstheilung des Körpers zu behindern. Nichtsdestotrotz war es zumindest in Deutschland stets üblich, Körpertemperaturen, die eine „gewisse“ Höhe erreichten und eine „gewisse“ Zeit andauerten, mit Antipyretika zu behandeln. Alexander definierte als Kriterium für ein gutes Antipyretikum eine effektive Reduktion der krankhaft erhöhten Körpertemperatur und dies bei Dosierungen, bei denen keine Organ-Schädigungen oder Funktionsstörungen eintraten. Die bis dahin verfügbaren antipyretisch wirkenden Stoffe erfüllten diese Kriterien „nicht ganz“. Der seit langen bekannte antipyretische wirkende Naturstoff Chinin war der einzige verfügbare Wirkstoff, der bei Malaria

⁴¹ Vgl. P. GUTTMANN (1884), S. 485.

therapeutische Effekte zeigte. Er musste aber bei anderen fieberhaften Erkrankungen sehr hoch dosiert werden, was Nebenwirkungen wie „heftigen Schwindel und Ohrensausen“⁴² hervorrief. Zudem war der Effekt des Chinins nur gering und von kurzer Dauer. Mit dem Natrium-Salicylat indes konnten die Ärzte schon mit niedrigen Dosierungen zum Beispiel bei akutem Gelenkrheumatismus eine schnelle Linderung von Schmerzen und das Herabsetzen von Fieber erzielen. Allerdings waren Kollapse beschrieben, die wegen der „üblen prognostischen Bedeutung“ von den Ärzten gefürchtet wurden. Auch die Behandlungen mit Resorcin und Veratrin waren nach seiner Ansicht mit bedenklichen Nebenwirkungen verbunden. Das von Fischer synthetisierte und von Filehne getestete Kairin stelle schon eine deutliche Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten der Ärzte dar, weil es „in allen Fällen“ Fieber senken konnte. Auch Alexander verwies auf die kurze Wirkdauer, den Schüttelfrost und den schnellen Wiederanstieg der Körpertemperatur, was eine breite Akzeptanz der Wissenschaftler verhinderte.

Das Antipyrin, das nach Alexanders Ansicht ein Chinolinderivat war, habe bessere pharmakologische Eigenschaften. Er testete Antipyrin an 15 Patienten, die an einer Infektionskrankheit aber auch an entzündlichen Erkrankungen wie z.B. Rheuma litten.⁴³ Eine erhöhte Körpertemperatur konnte mit dieser Substanz langsam gesenkt werden. Die Wirkung hielt bis zu 20 Stunden an und der langsame Wiederanstieg der Körpertemperatur verlief ohne Nebenwirkungen wie Schüttelfrost.⁴⁴ Erbrechen trat „hin und wieder auf“⁴⁵, ebenso wie starke Schweißausbrüche. Sie störten die Patienten nicht, manche empfanden sie sogar als angenehm. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen stellte er gar nicht fest. In Anbetracht des Nutzens in der Therapie von Fieber und der geringen Risiken kam Alexander zu Schluss, dass Antipyrin „eine werthvolle Bereicherung“⁴⁶ des Arzneimittelschatzes sei und vermutlich „in kurzer Zeit eine sehr ausgedehnte therapeutische Verwendung finden wird“.⁴⁷

⁴² Vgl. ALEXANDER (1884), S. 130.

⁴³ Vgl. ALEXANDER (1884), S. 133; sowie KAYSER (1884), S. 582. Vier Patienten mit croupöser Pneumonie, zwei mit Typhus abdominalis, ein Patient mit Febris recurrens, zwei mit Masern, ein Patient mit Lymphadenitis colli (entzündliche Vergrößerung der Halslymphknoten) nach Masern, ein Patient mit Lymphadenitis colli nach Gesichts-Erysipel, ein Patient mit Lungenphthise, ein Patient mit Wechselfieber und zwei Patienten mit akutem Gelenkrheumatismus.

⁴⁴ Vgl. ALEXANDER (1884), S. 130.

⁴⁵ Vgl. ALEXANDER (1884), S. 133.

⁴⁶ Vgl. ALEXANDER (1884), S. 134.

⁴⁷ Vgl. KAYSER (1884), S. 582. In einer zweiten Versuchsreihe mit weiteren 51 Probanden konnte Alexander seine zuvor erhaltenen Erkenntnisse weitgehend bestätigen.

Drei Tage nach dem Vortrag von Alexander in Breslau hielt am 26. Mai 1884 der Assistenzarzt Ferdinand May aus dem Bürgerhospital in Köln einen Vortrag beim dortigen allgemeinen ärztlichen Verein über seine Untersuchung mit Antipyrin. May stellte Antipyrin als ein aus Anilin und Essigether dargestelltes oxydiertes Chinolinderivat vor. Für seine „größere Versuchsreihe“ bekam er die Substanz von der „Fabrik der Herren Meister, Lucius und Brüning“, ⁴⁸ die sie ihm noch vor der Vermarktung zu Verfügung stellte. May untersuchte Antipyrin an 22 fiebernden Probanden. Insgesamt applizierte er 107,5 g verteilt auf 93 Einzeldosen. Ebenso wie seinen Kollegen gelang es auch May, durch Antipyrin erhöhte Körpertemperaturen für mehrere Stunden zu senken. Zwar stellte auch er als Nebenwirkung starke Schweißausbrüche, sieben Mal Emesis und einen Fall von Kollaps fest, hob aber hervor, dass im Gegensatz zum Kairin kein ausgeprägter Schüttelfrost auftrat. ⁴⁹ May stellte aber auch oft fest, dass sich die Patienten nach der Gabe von Antipyrin sehr wohl fühlten. Im Rahmen der Antipyrinbehandlung auftretende Apathie und Delirien wurden nicht als Nebenwirkung der Wirkstoff-Gabe, sondern als Symptome der Grunderkrankungen gedeutet.

Fast zeitgleich mit Guttman, Alexander und May veröffentlichte der Assistenzarzt C. Rank Erkenntnisse über Antipyrin-Behandlungen, die er Anfang 1884 an der medizinischen Abteilung des Katharinenhospitals in Stuttgart gewonnen hatte. Rank wandte die Substanz an 35 fiebernden Patienten ⁵⁰ an, obwohl er über die chemische Natur des Antipyrins keine Informationen hatte. Er bezog das Antipyrin, wie auch seine Kollegen aus der „Fabrik der Herren Meister, Lucius und Brüning in Höchst a. M.“, die ihm das Präparat bereitwillig für Studienzwecke überließ. Auch Rank stellte die kontinuierliche, über drei bis vier Stunden andauernde Absenkung der erhöhten Körpertemperatur mit anschließender sechs bis acht Stunden anhaltender antipyretischer Wirkung fest. Bei der subkutanen Injektion des gut wasserlöslichen Antipyrins waren geringere Dosen für gleiche Effizienz erforderlich. Obwohl sich die antipyretische Wirkung schneller einstellte und kein Erbrechen auftrat, limitierte die Schmerzhaftigkeit im Bereich der Einstichstelle den parenteralen Einsatz. Bei einem Patienten, der Antipyrin als Injektion bekam, stellte sich 30 Minuten nach der Applikation eine reversible Urticaria ein. Unabhängig von der Applikationsart

⁴⁸ Vgl. F. MAY (1884), S. 370.

⁴⁹ Vgl. auch SEIFERT (1884), S. 581.

⁵⁰ Vgl. C. RANK (1884), S. 373; sowie SEIFERT (1884), S. 510. Sechs Fälle mit Pleuritis, neun Fälle mit Pneumonia crouposa (kruppöse Lungenentzündung), fünf Fälle mit Typhus abdominalis, neun mal akute Rheumatitis, acht Fälle mit Tuberculose, 10 Fälle mit Erysipelas faciei, 3 Fälle mit Pericarditis.

sank zusammen mit der Temperatur die Pulsfrequenz. Bei den meisten Anwendungen konnte Rank „keine üblen Neben- oder Nachwirkungen“ feststellen. Beim Wiederaufsteigen der Körpertemperatur stellte sich beim Patienten kein Frösteln ein, wie es vom Kairin bekannt war. Zudem wurde das Antipyrin von den Patienten gerne eingenommen.

Zusammenfassend resümierte Rank in Übereinstimmung mit Filehne und Guttman, dass Antipyrin bei allen fieberhaften Krankheiten, aber insbesondere bei Lungenentzündung, Brustfellentzündung, Typhus, akutem Gelenkrheumatismus, Erysipel und Tuberkulose ein wirksames und schnelles Arzneimittel „ohne nennenswerthe üble Neben- oder Nachwirkungen“ sei. Aufgrund seiner schnellen und guten Wirksamkeit und dem günstigen Preis schien das Antipyrin aus Ranks Sicht für die allgemeine Anwendung geeignet zu sein.⁵¹

Zum ähnlichen Ergebnis kam auch der Assistenzarzt H. Falkenheim (1856–1945) an der medizinischen Universitätsklinik in Königsberg, Preußen.⁵² Auch ihm stellte die Fabrik vorm. Meister Lucius und Brüning in Höchst am Main insgesamt 320 g Antipyrin für die klinische Untersuchung zur Verfügung. Falkenheim beschrieb, dass Antipyrin eine erhöhte Körpertemperatur „sehr energisch“⁵³ herabsetzen konnte. Hierfür applizierte er den Wirkstoff nach dem Schema von Filehne. Dabei hielt die mindestens zwei bis drei Grad herabsetzende Wirkung für mehrere Stunden, teilweise auch bis zum nächsten Tag an. Ganz im Gegensatz zu Kairin verlief der Wiederaufstieg der Temperatur bei Nachlassen der antipyretischen Wirkung nur sehr langsam und ohne Schüttelfrost. Weiterhin versuchte Falkenheim Antipyrin zur Therapie der Malaria einzusetzen. In diesem Indikationsgebiet konnte er allerdings keine Wirkung nachweisen. Im Allgemeinen stellte Falkenheim nur ein leichtes Übelkeitsgefühl, aber keine lebensgefährlichen Nebenwirkungen fest. Damit kam er zum Schluss, dass Antipyrin „in Anbetracht der Sicherheit seiner Wirkung und des Fehlens von Nebenwirkungen“⁵⁴ für die Therapie von fieberhaften Erkrankungen geeignet sei. Jedoch gab auch er zu bedenken, dass die Kosten für eine Behandlung mit Antipyrin im Vergleich zum Chinin höher ausfallen konnten, da für eine wirksame Antipyrin-Therapie seiner Erfahrung nach mehr als das Doppelte an Substanz nötig war.

Im Sommer 1884 veröffentlichte der Internist und Pharmakologe Franz Penzoldt (1849–1927) zusammen mit seinem Schüler E. Sartorius einen Bericht zur Anwendbarkeit des Antipyrins in

⁵¹ Vgl. C. RANK (1884), S. 373f.

⁵² Vgl. O. SEIFERT (1884), S. 511.

⁵³ Vgl. H. FALKENHEIM (1884), S. 369.

⁵⁴ Vgl. H. FALKENHEIM (1884), S. 370.

der Kinderheilpraxis. Hierfür testeten die Mediziner die Substanz, die auch ihnen die Farbwerke vorm. Meister, Lucius und Brüning in Hoechst am Main zur Verfügung gestellt hatte, an 21 Kindern⁵⁵ über einen Zeitraum von 120 „Fiebertagen“. Penzoldt und Sartorius verabreichten zunächst einmal am Tag Antipyrin, da nach ihren Ausführungen, neue unbekannte Präparate „mit der grössten Vorsicht“ verabreicht werden mussten. Vorteilhaft für die Pädiatrie erwies sich die gute Wasserlöslichkeit und der leicht zu korrigierende Geschmack der Substanz. So bekamen die Kinder zu Beginn der Therapie das aufgelöste und mit Orangensaft kaschierte Antipyrin stündlich in Dosen von maximal 100 mg pro Lebensjahr. Damit konnten sie das Fieber signifikant senken, jedoch war mit dieser Methode keine vollständige Normalisierung der Körpertemperatur möglich. Erst mit höheren Dosierungen, die die Ärzte langsam in 100-mg-Schritten vornahmen, trat eine vollständige Remission für mehrere Stunden ein. Nach Einnahme von Antipyrin waren die Kinder tagsüber munter oder schliefen in der Nacht gut. Zudem konnte die Verbesserung einer bestehenden Husten-Symptomatik verzeichnet werden.

An unerwünschten Ereignissen bei der Antipyrin-Therapie traten nach oraler Gabe nur zwei Fälle von Erbrechen auf. Um Antipyrin in diesen Fällen trotzdem verabreichen zu können, gaben die Ärzte die Substanz in Form eines Klistiers. Weiterhin hatten Penzoldt und Sartorius den Eindruck, dass bei längerfristiger Gabe ein Gewöhnungseffekt eintrat.

Durch ihre Untersuchungen kamen sie dennoch zu der Auffassung, dass Antipyrin bei „fiebrigen Krankheiten der Kinder ein sehr zweckmäßiges, temperaturherabsetzendes Mittel“⁵⁶ war. Ein Jahr später erschien die Dissertation von Sartorius.⁵⁷ Über die in der Veröffentlichung 1884 hinausgehende Angaben beliefen sich auf die Ausweitung der Versuchstage von 120 auf 252 und Verdoppelung der Probandenzahl auf 42 Kinder. Außerdem kamen noch 52 Beobachtungstage mit neun Erwachsenen hinzu. Weitere besondere Erkenntnisse, als die, die bereits 1884 veröffentlicht worden sind, konnte Sartorius nicht gewinnen.

Im allgemeinen Krankenhaus in Lübeck stellte der Assistenzarzt A. Busch in der zweiten Hälfte des Jahres 1884 an einem kleineren Patienten-Kollektiv, angeregt von Filehnes Empfehlungen, Versuche mit Antipyrin an. Neun Probanden behandelte Busch über zwölf Tage mit Einzeldosen

⁵⁵ Vgl. F. PENZOLDT / E. SARTORIUS (1884), S. 461. Die Kinder unterschiedlichen Alters hatten in 12 gesicherten und zwei wahrscheinlichen Fällen croupöser Pneumonie, vier hatten eine katarrhalische Pneumonie, ein Kind hatte Erysipel, eines Scharlach und eines Diphtherie.

⁵⁶ Vgl. F. PENZOLDT / E. SARTORIUS (1884), S. 462.

⁵⁷ Vgl. E. SARTORIUS (1885).

von 3–6 g Antipyrin.⁵⁸ Er konnte im Mittel die Körpertemperatur um 2°C bei gleichzeitiger Pulsfrequenz-Reduktion binnen zwei bis sechs Stunden senken. In Übereinstimmung mit Filehnes Feststellungen nahmen die Patienten das Mittel gerne ein und entwickelten keine Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Frost. Einzige unerwünschte unangenehme Reaktion war wiederum das Auftreten von Schweißausbrüchen, wobei das Allgemeinbefinden des Patienten gut war.

Auf Grund der guten Wirkung der Substanz, selbst bei Behandlung von sehr hohem Fieber, prognostizierte Busch dem Antipyrin „eine grosse Zukunft“.⁵⁹

Im September 1884 berichtete aus der medizinischen Klinik des Herrn Geheimrath Kussmaul in Strassburg im Elsass der Assistenzarzt A. Cahn über seine Beobachtungen zur Antipyrinbehandlung unter besonderer Berücksichtigung zweier Fälle von unerwünschten Hautreaktionen. Antipyrin fand in der Straßburger Klinik bei einer nicht näher ausgeführten Anzahl von fieberhaften Erkrankungen⁶⁰ sowie bei Phthisikern Anwendung. Die stets um die Mittagszeit verabreichten Dosen lagen zwischen einem und acht Gramm, womit immer eine Absenkung der fieberhaften Temperatur erreicht werden konnte. Cahn beobachtete neben den Exanthenen bei einem Patienten Erbrechen und vor allem bei Phthisikern stärkere Schweißausbrüche. Als besonders vorteilhaft gegenüber dem Kairin hob Cahn das Ausbleiben des Schüttelfrostes hervor.⁶¹

Das erste von Cahn beschriebene Antipyrinexanthem trat bei einer 18-jährigen an Thyphus erkrankten Patientin auf. Sie erhielt 10 Tage lang insgesamt 45 Gramm Antipyrin und bekam 0,5 – 2 mm große zinnoberrote, nicht scharf begrenzte erhabene Flecken. Außerdem verteilten sich großflächige grellrote Ausschläge über den ganzen Körper mit Ausnahme der Fußsohlen, Handflächen und dem Kopf. Das Allgemeinbefinden der Patientin blieb vorerst unverändert gut. Nach Fortführung der Antipyrin-Therapie verschlechterte sich die Erythem-Symptomatik. Zudem empfand die Patientin ein brennendes Gefühl auf der geröteten Haut. Daraufhin setzten die behandelten Ärzte das Antipyrin ab, worauf die Ausschläge binnen eines Tages verschwanden. Nach erneuter Gabe von Antipyrin traten die Ausschläge nach 2,5 Stunden wieder auf, was die

⁵⁸ Vgl. A. BUSCH (1884), S. 424. Fünf Patienten, die zuvor eine chirurgische Behandlung hatten, zwei Patienten mit Typhus, einer mit Phthisis und ein Patient mit Pleuritis.

⁵⁹ Vgl. A. BUSCH (1884), S. 425.

⁶⁰ Vgl. C. CAHN (1884), S. 569. Die mit Antipyrin behandelten Erkrankungen beliefen sich auf: Typhus abdominalis, Pneumonia crouposa und catarrhalis, Erysipelas faciëi, Pleuritis.

⁶¹ Vgl. auch Vgl. SEIFERT (1884), S. 772.

Ärzte dazu bewog das Antipyrin wiederum abzusetzen. Zwei Tage danach traten an den zuvor gereizten Hautstellen für sechs Tage keilförmige Haut-Schuppungen auf.

Die zweite Patientin war 36 Jahre alt und zum zehnten Mal schwanger. Während dieser Schwangerschaft erkrankte sie an Husten, Nachtschweiß und Bluthusten. Acht Tage nach der Entbindung entwickelte die Frau eine Larynxstenose (Kehlkopfverengung), und eine schnelle „destruierende“ Lungenkomplikation. Mit Hilfe von Antipyrin gelang es den Ärzten das begleitende Fieber zu senken. Nach dem zehnten Behandlungstag und insgesamt 30 Gramm Antipyrin zeigte sich, mit Ausnahme der Hand, der Fußsohlen und der behaarten Kopfhaut, am ganzen Körper ein Erythem. Kurz nach dem Absetzen des Antipyrins verschwanden die Ausschläge. Auch in diesem Fall war das subjektive Befinden der Patientin trotz der Hautausschläge nicht beeinträchtigt. Eine bleibende Schädigung konnten die Ärzte nicht feststellen. Zwar war nach Ansicht Cahns die Antipyrin-Therapie im Grunde sicher und relativ frei „von unangenehmen Nebenwirkungen“⁶², doch sah er sich angesichts dieser Nebenwirkung und dem ungewissen Verlauf der Reaktion gezwungen, Antipyrin in diesem Falle dauerhaft abzusetzen, auch wenn dies den Erfolg der Behandlung konterkarierte. Tatsächlich verstarb die Patientin wegen der schweren Lungenschädigung 28 Tage nach der Geburt.

Cahn bewertete den allgemeinen therapeutischen Wert der Antipyrin-Therapie dennoch positiv. Selbst wenn weitere Untersuchungen zukünftig ergäben, dass Antipyrin Hautbildveränderungen hervorrufen konnte, lag für ihn noch keine allgemeine „Beeinträchtigung des therapeutischen Werthes“ vor, weil von diesen Reaktionen gewöhnlich keine Gefahr für die Patienten ausgehe.

An der Heidelberger medicinischen Poliklinik testete Ende 1884 der Candidatus medicinae A. Geier die Wirkung des Antipyrins bei Kindern und Erwachsenen. Geier bezog sich auf die bereits vorhandenen Veröffentlichungen, aus denen hervorging, dass mit Antipyrin „günstige Resultate“⁶³ im Indikationsgebiet der Antipyrese bei Erwachsenen zu erzielen waren. Auch im Fachgebiet der Pädiatrie lagen mit Penzoldts Antipyrin-Studien an 21 Kindern bereits positive Ergebnisse vor. Geiers Ziel war es, die Anzahl der Versuche an Kindern zu erhöhen, um zusammen mit den Ergebnissen aus der Poliklinik in Erlangen ein besseres Grundlagenwissen für die praktische Anwendung in der Kinderheilkunde zu schaffen. Zum anderen wollte er auch einen

⁶² A. CAHN (1884), S. 769f.

⁶³ Vgl. A. GEIER (1884), S. 728.

Beitrag zur Untersuchungen des Antipyrins am Erwachsenen erbringen. Hierfür untersuchte er die Wirkung des Antipyrins an 5 Kindern und 6 Erwachsenen.⁶⁴

Erwartungsgemäß konnte Geier die gute fiebersenkende Wirkung des Antipyrins nachvollziehen. Als Nebenwirkungen traten insbesondere bei Kindern Emesis, bei Erwachsenen starke Übelkeit, reversibles Erythem, Hautbläschen und starke Schweißausbrüche auf. Die Nebenwirkungen an der Haut sowie die Transpiration beeinflussten das Allgemeinbefinden der Patienten jedoch nur wenig und wurden im Vergleich zum Leid der Erkrankung toleriert.

Abschließend bewertete Geier das Antipyrin als ein „sehr schätzenswerthes Mittel“, das auch in der Pädiatrie durchaus Anwendung finden könne. Zudem stelle es einen wesentlichen Fortschritt gegenüber dem Chinin dar, weil es besser fiebersenkend wirke und nur reversible Nebenwirkungen verursache. Zur Therapie der Malaria sei es aber im Gegensatz zum Chinin nicht brauchbar.⁶⁵

Im November des Jahres 1884 veröffentlichte die Redaktion der Berliner klinischen Wochenschrift ein Referat in der Rubrik Pharmakologie und Toxikologie unter anderem über die bisherigen Erfahrungen der Wissenschaftler mit Antipyrin. Einleitend definierte der namentlich nicht erwähnte Verfasser die Voraussetzungen für ein praxistaugliches Antipyretikum. Danach waren ein schneller Wirkungseintritt, eine langsame und lang anhaltende Reduktion der fieberhaften Temperatur und ein langsamer Wiederanstieg des Fiebers bei nicht erfolgter Remission entscheidend. Das Antipyretikum sollte eine spezifisch gegen die Noxe gerichtete Wirkung besitzen, in normalen Dosierungen „möglichst wenig unangenehme Nebenwirkungen“ haben „und billig sein.“⁶⁶

Außerdem sei eine synthetische Herstellung überaus wünschenswert, um unabhängig von Rohstoffpreisen für Drogen zu bleiben. Diese Voraussetzungen sah der Autor des Referates bei Antipyrin teilweise gegeben. Bei Tagesdosen von 2–6 g ließ sich eine erhöhte Körpertemperatur langsam senken, es zeichnete sich durch einen lang anhaltenden nicht unkontrollierbaren und allmählich nachlassenden Effekt aus. Ferner war es gut wasserlöslich, was eine, wenn auch

⁶⁴ Vgl. A. GEIER (1884), S. 728. Kinder: 1. Junge 4 Jahre: Ileotyphus (Typhus abdominalis); Pneumonia lat. Sin; 2. Mädchen 13 Jahre, Ileotyphus; 3. Junge 10 Jahre, Ileotyphus; 4. Junge 10 Jahre Ileotyphus; 5. Junge 1 Jahr alt: Bronchitis capillaris, Pneumonie. Erwachsene: je zwei Patienten mit Tuberculosis pul und Typhus abdominalis; Je ein Patient mit Pneum. migrans et Pleuritis exsud. lat. dextri. und Erysepalis faciei bulbos.

⁶⁵ Vgl. A. GEIER (1884), S. 730.

⁶⁶ Vgl. N.N.13 (1884), S. 707.

schmerzhafte, subkutane Injektion ermöglichte. Die Risiken der Antipyrin-Behandlung lagen im Auftreten von Schweißausbrüchen, selten beobachteten Kollaps-Erscheinungen und reversibler Urticaria.

Der Autor des Referates betonte allerdings, dass ein abschließendes Urteil, wie es viele Autoren bereits abgegeben hatten, noch nicht gefällt werden solle, da erst durch weitere „ausgedehntere Anwendungen“⁶⁷ geprüft werden müsse, ob sich die bis jetzt bekannten Risiken „als ein Hemmniss für die therapeutische Anwendung“ herausstellten. Zwar hatte nach Ansicht des Autors die Therapie mit Antipyrin viele Vorteile gegenüber Chinin oder Salicylsäure, jedoch sah der Verfasser das Antipyrin nicht als Ersatz für die konventionellen Mittel, da es rein symptomatisch wirke.

Im November 1884 publizierte in der Schweiz Arzt R. Demme seine Ergebnisse zur Untersuchung des Antipyrins in 23 „sorgfältig controlirten“ Fällen.⁶⁸ Die Antipyrin-Gaben bei Probanden im Säuglings- und Kindsalter führten stets zur Reduktion der fieberhaften Temperatur und zur Absenkung des erhöhten Pulses. Beim Vorliegen eines Erysipels empfahl Demme zusätzlich eine aseptische Behandlung der betreffenden Hautpartien.⁶⁹ Im Indikationsgebiet Rheuma konnte er zusätzlich zu den fiebersenkenden Eigenschaften einen schnellen Rückgang der Gelenkschmerzen und Schwellungen feststellen.⁷⁰ Im Allgemeinen bestätigte Demme die Erkenntnisse anderer Autoren zur Wirkung des Antipyrins in Bezug auf Abfall, Wirkdauer und Wiederanstieg der Körpertemperatur.

Die von Demme dokumentierten Nebenwirkungen der Antipyrin-Behandlung wie Antipyrin-Exantheme in drei Fällen, Erbrechen, Kollaps, Schweißausbrüche, Herz-Komplikationen, leichtes Frösteln, decken sich weitgehend mit den Erkenntnissen in der deutschen Antipyrin-Literatur, wobei er das Antipyrin für das Auftreten von Erbrechen nicht grundsätzlich verantwortlich machte. So bemerkte Demme, dass in seinem Patientenkollektiv von 23 Personen 19 weder Erbrechen noch Übelkeit erlitten und somit eine Wirkung auf das „brechen-erregende“ Zentrum eher unwahrscheinlich sei. Die Herzkomplicationen hingegen, die bei den Infektionskrankheiten

⁶⁷ Vgl. N.N.13 (1884), S. 707.

⁶⁸ Vgl. R. DEMME (1884), S. 689. Zwei Patienten mit Pneumonia catarrhalis, je vier Patienten mit Pneumonia crouposa und Typhus abdominalis, je drei Patienten mit Erysipelas und Polyarthrites rheumatica acuta, je zwei Patienten mit Scarlatina, Diphtheritis faucium und Phthisis pulmonum und schließlich ein Patient mit Tuberculosis miliaris acuta.

⁶⁹ Vgl. R. DEMME (1884), S. 693 und 699; sowie N.N.12 (1885), S. 455.

⁷⁰ Vgl. R. DEMME (1884), S. 694.

auftreten, rührten seiner Ansicht nach nicht unbedingt von der Substanz her. Aus zuvor durchgeführten Tierversuchen leiteten sich im Tiermodell vergleichbare Reaktionen des Kreislaufes nach Antipyrin-Gabe ab. Außerdem verschwanden die Symptome beim Absetzen des Antipyrins, was einen Kausalzusammenhang zwischen Nebenwirkungen und der Antipyrin-Applikation nahelegte. Aus diesem Krankheitsbild folgte Demme, dass beim Vorliegen eines geschwächten Herzens Antipyrin nicht appliziert werden sollte.⁷¹ Auch beim „rapiden Temperaturabfall“ mit Pulsverlangsamung und möglichen Kollaps mussten diese Symptome, in Analogie zu den Tierversuchen, als eine Antipyrin-Intoxikation gedeutet werden.⁷² Ein weiteres Risiko sah Demme in der guten antipyretischen Wirkung im Zusammenhang mit dem sich einstellenden Wohlbefinden eines an Pneumonie erkrankten Patienten. Das Kaschieren der Krankheitssymptome könne sehr schnell fälschlicherweise als eine Remission gedeutet werden. Deswegen empfahl Demme, Pneumonie-Patienten eingehend zu untersuchen, bevor eine Heilung angenommen wurde. Antipyrin könne schließlich eine Krankheit nicht verkürzen, es wirke nur symptomatisch.⁷³

Abschließend folgte Demme, dass Antipyrin in der Pädiatrie „ein zuverlässiges Antipyreticum“ sei. Bei Kleinstkindern trat zwar „in seltenen Fällen“ Erbrechen auf, dennoch wurde das Antipyrin „sogar von den Säuglingen [...] gut vertragen“.⁷⁴

Ende des Jahres 1884 veröffentlichte Dr. Meissen, Arzt an der Heilanstalt Falkenstein im Taunus, seine Erfahrungen bei der Behandlung von chronischer Phthise (Schwindsucht) mit Antipyrin. Auch die Heilanstalt Falkenstein bezog Antipyrin aus Hoechst. Meissen beschrieb eine „ausserordentlich prompte und gleichmässige Wirkung“ wie sie „von keinem bisher bekannten Mittel gerade bei der Phthise“ erreicht wurde. Durch das Herabsetzen des Fiebers verspürten die Patienten auch wieder mehr Appetit, was für die Genesung wichtig erschien. Die maximale Wirkung war bereits nach einer Stunde erreicht, und der Temperaturanstieg verlief langsam und ohne Frösteln. Da die Höchster Fabrik anfangs Lieferschwierigkeiten hatte und der neue Wirkstoff nur unregelmäßig zu beziehen war, kamen zwischenzeitlich auch wieder konventionelle Wirkstoffe wie Chinin und Salicylsäure zur Anwendung. Dies führte nach Aussage Meissens bei den Patienten, die bereits Antipyrin erhalten hatten, zu Unmut, da die Wirkung schlechter war und unangenehme Nebenwirkungen wie Ohrensausen, Benommenheit, Schwindel, Erbrechen, Appe-

⁷¹ Vgl. R. DEMME (1884), S. 696f.

⁷² Vgl. R. DEMME (1884), S. 701.

⁷³ Vgl. R. DEMME (1884), S. 702.

⁷⁴ Vgl. R. DEMME (1884), S. 704.

titlosigkeit auftraten. Nach eigenen Einschätzungen verabreichten die Ärzte der Heilanstalt Falkenheim mit 0,5-1 g Antipyrin niedrige Dosen. Die unter diesen Gaben unerwünschten Reaktionen waren die allgemein bekannten Schweißausbrüche, die aber nur kurze Zeit anhielten, so dass nach dem Wechsel der Kleidung die Patienten eine „wohlthätige Ruhe“ verspürten und abends gut schlafen konnten. Eine weitere aber „unter Umständen unangenehme“ Nebenwirkung sah Meissen im Auftreten erythematöser oder urticaria-ähnlicher Hautausschläge. Diese Reaktion erschienen beim Antipyrin mit „10 Proc.“iger Auftrittswahrscheinlichkeit häufiger als bei den übrigen auf dem Markt befindlichen antipyretisch wirkenden Substanzen. Die zum Teil großflächig auftretenden Hautreaktionen traten kurz nach Behandlungsbeginn auf. Sie verschwanden wieder, nachdem das Antipyrin abgesetzt wurde. Eine erneute Applikation führte nicht zwangsläufig wiederum zu einem Erythem. So konnte, mit einer kurzen Therapie-Unterbrechung, die Behandlung oft ohne weitere Probleme fortgeführt werden.⁷⁵

Abschließend bewertet Meissen die Nutzen und Risiken der Antipyrin-Behandlung dahingehend, dass die gute Fiebersenkung sowie der verbesserte Allgemeinzustand des Patienten „um so gewichtiger in die Wagschale“⁷⁶ für eine positive Bewertung des Antipyrins fielen, als die Antipyrin-Therapie nicht von schwerwiegenden Nebenwirkungen begleitet war. Damit war für Meissen die „Berechtigung der Anwendung“ bei der Tuberkulose gegeben und er prognostizierte dieser Substanz „die richtige Stellung in der Phthisiotherapie“. Dennoch mahnte Meissen zur Zurückhaltung bei der Antipyrin-Verordnung. Nicht jeder Tuberkulosekranke bekäme in der Heilanstalt Falkenstein von nun an Antipyrin. Nur in Fällen, in denen das stark erhöhte Fieber Folgeschäden für den Patienten erwarten ließ, hielt er die Verabreichung von Antipyrin für gerechtfertigt.

Max Reihlen fertigte 1884 eine Dissertation zur Therapie mit Antipyrin an. Ziel seiner Untersuchung war es, die Wirkung des Antipyrins bei der Therapie von Typhus abdominalis, Pneumonia crouposa, Erysipelas capitis et faciei, Meningitis tuberculosa, Febris puerperalis, Gangraena pulmonum und Rheumatismus articulorum acutus zu untersuchen. Reihlen analysierte auch die Wirkungen des Antipyrins auf das Herz, pharmakokinetische und pharmakodynamische Effekte, und verglich schließlich konventionelle Fieberbehandlungen mit Antipyrin. Seine Untersuchungen führte Reihlen an der städtischen Klinik in Nürnberg durch. Das Patienten-Kollektiv umfasste 56 Probanden. Mit 23 Patienten bildeten die an Typhus abdominalis Erkrankten die stärkste

⁷⁵ Vgl. MEISSEN (1884), S. 827.

⁷⁶ Vgl. MEISSEN (1884), S. 828.

Fraktion. Neun Patienten litten an einem Erysipel, acht an Pneumonie, sechs an Phthisis und drei an einer Pleuritis. Weitere sieben Krankheitsbilder waren durch je einen Patienten vertreten. Die Zahl der Versuchstage gab Reihlen mit 305 Tagen an, wobei mit 201 Versuchstagen die Behandlung des Typhus im Vordergrund stand. Insgesamt nahmen die Patienten 1.320 g Antipyrin ein. Der höchste Verbrauch, mit ca. 38 g Antipyrin pro Patient, entfiel wiederum auf die an Typhus abdominalis Erkrankten.⁷⁷ Wie auch Meissen wandte Reihlen Antipyrin nur dann an, wenn die Körpertemperatur des Patienten sehr hoch war und eine Antipyrese dringend nötig erschien, um den Patienten vor Schaden durch Fieber zu bewahren. Den Nutzen, den Reihlen in der Antipyrin-Wirkung sah, war die „schöne und ergiebige“⁷⁸ fiebersenkende Wirkung. Den Effekt beschrieb er als rein symptomatisch und bestätigte damit die Meinung anderer Forscher. Lediglich bei der Behandlung von Rheuma vermutete Reihlen wie auch Demme und Lenharz eine mögliche kausale Wirkung.⁷⁹

Ebenso wie Penzoldt, May und Alexander konnte auch Reihlen bei den Behandlungen ein gutes Allgemeinbefinden der Patienten nach Antipyrin-Gaben verzeichnen.⁸⁰ Aus diesem Grund bevorzugten manche Kranke die Behandlung mit Antipyrin, während prolongierte Bäder,⁸¹ die über einen Zeitraum von vier bis sieben Stunden verliefen oder die Therapie mit Kairin, bei denen die Patienten „sehr häufig“ unter Schüttelfrost litten, weniger beliebt waren.⁸² Als unerwünschte Reaktionen auf Antipyrin stellte auch Reihlen die starken, teilweise über Stunden anhaltenden Schweißausbrüche fest. Diese Nebenwirkung störte die Patienten allerdings nicht, sie war sogar eher erwünscht.⁸³

Eine in der Fachliteratur diskutierte kardiotoxische Wirkung konnte Reihlen nicht feststellen. Nur bei prädisponierten Personen mit einer bestehenden Herzschwäche war ihm das „Schlechterwerden des Pulses“ aufgefallen, so dass er Antipyrin absetzte und „starke Reizmittel“ verabreichte, um den Kreislauf wieder zu stabilisieren.

In einem weiteren kurzen Abschnitt widmete sich Reihlen der Antipyrinexantheme. Er griff die Ausführungen Cahns und Alexanders auf und konnte deren Beobachtungen bezüglich der Hau-

⁷⁷ Vgl. M. REIHLEN (1884), S. 1.

⁷⁸ Vgl. M. REIHLEN (1884), S. 8.

⁷⁹ Vgl. M. REIHLEN (1884), S. 84.

⁸⁰ Vgl. M. REIHLEN (1884), S. 82.

⁸¹ Vgl. M. REIHLEN (1884), S. 9.

⁸² Vgl. M. REIHLEN (1884), S. 68.

⁸³ Vgl. M. REIHLEN (1884), S. 68.

tausschläge weitestgehend bestätigten. Bis auf leichtes Jucken und gelegentliches Erbrechen fand Reihlen allerdings keine weiteren „lästigen Begleiterscheinungen“.⁸⁴

Der Injektion des Antipyrins, wie sie Rank empfahl, stand Reihlen eher ablehnend gegenüber. Die Applikation verursachte Schmerzen, die tagelang anhielten. Ebenso wie Alexander, der sogar Infiltrate und Geschwüre nach Antipyrin-Injektion feststellte, kam Reihlen zum Entschluss, Antipyrin nicht mehr zu injizieren.

Im abschließenden Vergleich mit den konventionellen Behandlungsmethoden wie Chinin-, Natrium-salicylicum-Gaben oder prolongierten Bädern war die Behandlungs-Methode mit Antipyrin einfacher und mit keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden.

Chinin, das als Referenz-Substanz galt, hatte nur in der Behandlung der Malaria klare Vorteile, und zeigte Nebenwirkungen wie rauschartige Zustände oder Ohrensausen.⁸⁵ Ebenso trübten das Frieren nach prolongierten Bädern oder das ausgeprägte Frostgefühl bei der Therapie mit Kairin den ohnehin schwachen Behandlungserfolg dieser konventionellen Methode.

Der Vergleich mit den bis dahin üblichen Therapien ließen Reihlen zum Ergebnis kommen, dass „das gelegentliche(s) Erbrechen“ nach Antipyrin-Gabe „nicht viel heißen“ könne und somit zukünftig bei Fiebertherapien in „erster Linie [...] Antipyrin gegeben“ werden solle.⁸⁶

Der Mediziner Otto Tilmann widmete sich 1884 in seiner Dissertation dem damals neuen Antipyrin. Ziel seiner Arbeit war eine vergleichende Untersuchung zwischen dem weit verbreiteten Chinin und dem Antipyrin in verschiedenen Indikationsgebieten. Nachteil anderer verfügbarer Substanzen wie Salicylsäure, den Hydroxyl-Phenolen oder Chinolin (Kairin) war die verhältnismäßig kurze Wirkdauer. Zusätzlich hatten die bisherigen Wirkstoffe erhebliche Nebenwirkungen. Eine erneute Applikation nach Abklingen der fiebersenkenden Wirkung war damit für den Patienten mit zusätzlichen Risiken verbunden.⁸⁷ Begleiterscheinungen die bisher einer antipyretischen Therapie anhafteten und als sog. „unangenehme Nebenwirkungen“⁸⁸ Bezeichnung fanden, waren: Zyanose, Kollaps, Delirien und Schüttelfrost bei Wiederanstieg der Temperatur.

⁸⁴ Vgl. M. REIHLEN (1884), S. 80f.

⁸⁵ Den von Guttmann veröffentlichten Vergleich zwischen Chinin und Antipyrin konnte Reihlen nicht zustimmen. Nach Guttmanns Ausführungen sollten 2,0 g Chinin generell die gleiche Wirkung haben wie 4–5 g Antipyrin. Reihlen hingegen konnte keine antipyretische Wirkung mit Chinin bei der Therapie von Typhus feststellen.

⁸⁶ Vgl. M. REIHLEN (1884), S. 86–88.

⁸⁷ Vgl. O. TILMANN (1884), S. 5.

⁸⁸ Vgl. O. TILMANN (1884), S. 6.

Um eine schnelle Fiebersenkung zu erreichen, konnte das gut wasserlösliche Antipyrin injiziert werden, was allerdings überaus schmerzhaft war. Die empfohlene Dosierung lag 1884 bei 5–6 g pro Tag verteilt auf drei Einzeldosen zu zweimal zwei und einmal einem Gramm. Kinder und an Tuberkulose erkrankte Patienten erhielten die Hälfte oder zwei Drittel der Dosis. Die fiebersenkende Wirkung dauerte gewöhnlich fünf bis sechs Stunden, konnte aber bis zu 20 h anhalten. Auch die fieberhaft erhöhte Pulsfrequenz stabilisierte sich analog der Temperatursenkung auf ein normales Niveau.⁸⁹

Im ersten Teil seiner Untersuchung verglich Tilmann die Wirkung des Antipyrins mit der des Chinins bei der Therapie der Malaria. Eine Studie bei dieser Erkrankung bot sich an, da die Voraussage der Fieberschübe sehr gut möglich war und damit ein Vergleich zwischen einem behandelten und unbehandelten Fieberschub durchführbar erschien. Es gelang den Ärzten mit prophylaktischen Gaben von Antipyrin die Fieberschübe zu unterbinden, wobei allerdings Dosen von bis zu 8 g pro Tag nötig waren. Im Gegensatz zum Chinin blieb eine Heilung der Krankheit verständlicherweise aus. Bei Patienten, die an Tuberkulose erkrankt waren, genügten niedrigere Dosen zur Fiebersenkung. So waren bereits Dosen von dreimal ein Gramm ausreichend, um den erwünschten Effekt zu erzielen. Als Nebenwirkung fielen nur die bekannten Schweißausbrüche auf.⁹⁰ Im Vergleich zu Chinin senkte Antipyrin das Fieber deutlich stärker und war zudem besser verträglich.⁹¹ Tilmann bescheinigte dem Antipyrin im Indikationsgebiet der Tuberculose ein “in allen Fällen [...] sicheres“⁹² Präparat zu sein, das bei Tages-Dosen von 3 Gramm selten zu Eme-sis, häufig aber zu starken Schweißausbrüchen führte. Zur Risikominimierung sollte mit niedrigen Dosierungen von einem Gramm erst ab Körpertemperaturen von 38 °C therapiert werden. Unter ständiger Kontrolle des Fiebers konnte bei Bedarf die Dosis angepasst werden. Höhere Dosierungen über fünf Gramm pro Tag waren nach Tilmanns Auffassung bei Tuberkulose nicht nötig, womit er der allgemeinen Empfehlung Filehnes (2+2+1 Gramm im Stundentakt) widersprach.

Gegenstand der zweiten Untersuchungsreihe war die Wirksamkeit des Antipyrins bei der Therapie einer Lungenentzündung. In dieser Untersuchungsreihe verabreichten die Ärzte Antipyrin in Initial-Dosen von 1–2 g ab einer Körpertemperatur von 39 °C. Das Fieber fiel rasch ab und blieb

⁸⁹ Vgl. O. TILMANN (1884), S. 7f.

⁹⁰ Vgl. O. TILMANN (1884), S. 15.

⁹¹ Vgl. O. TILMANN (1884), S. 22.

⁹² Vgl. O. TILMANN (1884), S. 22.

für mehrere Stunden stabil niedrig. Die Patienten nahmen die Substanz bereitwillig ein. Nebenwirkungen konnten nicht festgestellt werden. Obwohl das subjektive Befinden der Patienten gut war und die Temperatur deutlich sank, ahnte Tilmann, dass mit Antipyrin keine ursächliche Heilung der Pneumonie möglich war. Antipyrin wirkte nur symptomatisch fiebersenkend. Patienten konnten zwar nach Gabe des Präparates fieberfrei, aber vom Allgemein-Befund her nicht gesund erscheinen. Die tatsächliche Wirksamkeit müsse sich erst anhand von zusätzlichen „statistischen“ Materials erweisen.⁹³

Die Bewertungen im ersten Jahr der Einführung waren durchweg positiv. Das Antipyrin galt als „das zuverlässigste und kräftigste Antipyreticum, welches [...] bislang“⁹⁴ für die Therapie zur Verfügung stand und war somit eine „wichtige Bereicherung“⁹⁵ des Arzneischatzes. Durch das Antipyrin habe die therapeutische Entwicklung „einen mächtigen Schritt vorwärts gemacht“⁹⁶ da es „ein sehr zweckmässiges, temperaturherabsetzendes“⁹⁷ Präparat sei. Antipyrin galt als völlig gefahrlos für den Körper und sollte keine Wirkung auf die Nieren und das Herz zeigen.⁹⁸ Nebenwirkungen, die als „unangenehm“⁹⁹ bezeichnet wurden, waren nicht vorhanden. Lediglich „störende“¹⁰⁰ Erscheinungen waren zu verzeichnen. Dazu zählten Erbrechen¹⁰¹, das sogenannte Antipyrin-Exanthem¹⁰² sowie Kollaps. Als Kontraindikation galt eine Herzschwäche.¹⁰³ Alles in allem „belästigte(n)“¹⁰⁴ die Nebenwirkungen die Kranken wenig. Aus den gemachten Untersu-

⁹³ Vgl. O. TILMANN (1884), S. 28.

⁹⁴ Vgl. UNVERRICHT (1884) S. 677; G. KISPert (1884), S. 804; PEDELL (1884), S. 90; KURZ (1884), S. 673; R. LÉPINE (1888), S. 365; O. PETERSEN (1884), S. 400. Antipyrin wurde nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen Ländern wie z.B. in Spanien, Italien, Frankreich und Russland getestet. Die Ergebnisse der Mediziner dort deckten sich weitgehend mit denen aus Deutschland.

⁹⁵ Vgl. UNVERRICHT (1884), S. 487.

⁹⁶ Vgl. UNVERRICHT (1884), S. 487.

⁹⁷ UNVERRICHT (1884) S. 678.

⁹⁸ Vgl. L. v. HOFFER (1884), S. 1391.

⁹⁹ UNVERRICHT (1884), S. 486.

¹⁰⁰ UNVERRICHT (1884) S. 678.

¹⁰¹ Vgl. G. KAYSER (1884), S. 819. In einem Referat berichtete der Autor von einer Auftrittswahrscheinlichkeit von 25 %.

¹⁰² Vgl. z.B. UNVERRICHT (1884) S. 677; sowie R. DEMME (1884), S. 704.

¹⁰³ Vgl. R. DEMME (1884), S. 704.

¹⁰⁴ Vgl. UNVERRICHT (1884), S. 487.

chungen konnten aber noch keine exakten toxischen Dosen für Erwachsene und Kinder bestimmt werden.¹⁰⁵

3.3 Antipyrin im Jahr der Markteinführung 1885

1885 existierte in der Fachliteratur bereits eine große Anzahl von „günstigen, [...] enthusiastischen“ Berichten.¹⁰⁶ Diese ersten Meinungen der Fachwelt sicherten dem Antipyrin einen „dauernden hohen Rang unter den Arzneimitteln“ und ließ es sinnvoll erscheinen, es in Pharmakopöen aufzunehmen.¹⁰⁷ Im gleichen Jahr erschien es in den Arzneytaxen. Ein Gramm kostetet 25 Pfennige.¹⁰⁸

Im März 1885 veröffentlichte der Arzt Pusinelli aus dem Stadtkrankenhaus in Dresden seine Erfahrungen mit Antipyrin. In der Einleitung zu seiner Veröffentlichung verwies er auf die sehr große Anzahl positiv verlaufender Untersuchungen. Dennoch war Pusinelli aufgrund früherer Erfahrungen bezüglich der Bewertung neuer Wirkstoffe skeptisch, da im Nachhinein oft „eine Menge von Nachteilen“¹⁰⁹ in der praktischen Anwendung festgestellt wurden, die eine weitere Verwendung der Substanz konterkarierten. Pusinelli verabreichte Antipyrin an 42 Patienten mit Typhus, 16 Patienten mit Phthisis pulmonum, 14 Patienten mit Pneumonie, 8 Patienten mit Erysipelas faciei, 4 Patienten mit Pyämie (besondere Form der Sepsis), je 3 Patienten mit Scarlatina, Rheumatismus articulorum acutus, je 2 Patienten mit Intermittens, Diphtheritis, Puerperalfieber und schließlich je einem Patienten mit Morbilli, Endokarditis ulcerosa, Perityphlitis (Abszess am Appendix). Im Durchschnitt konnte er die Temperaturen selbst bei hoch fiebernden Kranken für mehrere Stunden um 2– 3°C senken. Die Patienten fühlten sich nach der Gabe von Antipyrin deutlich besser. Der „besondere Moment“ der Fiebersenkung mit Antipyrin lag nach Ansicht Pusinellis darin begründet, dass im Gegensatz zu Kairin, der Patient keinen Schüttelfrost bekam. In normalen Dosierungen traten bei keine kardiotoxischen Effekte oder Kollaps-Erscheinungen auf.

¹⁰⁵ Vgl. UNVERRICHT (1884), S. 487.

¹⁰⁶ Vgl. GÖTZE (1885), S. 145.

¹⁰⁷ Vgl. N.N.11 (1885), S. 338. Erste Erwähnung fand Antipyrin im Arzneibuch für das Deutsche Reich von 1890.

¹⁰⁸ Vgl. N.N.9 (1885), S. 11.

¹⁰⁹ Vgl. PUSINELLI (1885), S. 145.

Nebenwirkungen, wie sie vom Chinin bekannt waren, wie z.B. Kopfschmerzen oder Ohrensausen, konnte Pusinelli gar nicht feststellen. Somnolenz und Apathie trat nur in wenigen Ausnahmefällen auf. In Übereinstimmung mit Cahns Ausführungen vertrugen Patienten selbst hohe Dosierungen, die Pusinelli mit 43 g in 22 Tagen oder 53 g in 24 Tagen definierte. Zu starke Schweißausbrüche wurden mit Atropin unterdrückt. In vielen Fällen empfanden die Patienten das starke Schwitzen als nicht besonders schlimm. Erbrechen trat bei Frauen, die hohe Dosen erhielten, in 50% der Fälle und bei geschwächten Männern in 8 % der Fälle auf. Antipyrin-Exantheme konnte Pusinelli in sieben Fällen dokumentieren. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung war für ihn jedoch nicht ersichtlich. Vielmehr vermutete Pusinelli eine „individuelle Disposition“¹¹⁰ des Patienten, die er mit einer „nervöse(n) Reaktion besonders empfindlicher Individuen“ beschrieb. Eine Intoxikation im Sinne einer „Übersättigung des Körpers“ hätte mit ungewöhnlichen Reaktionen auch anderer Organe einhergehen müssen.

Das von Filehne vorgeschlagene Dosierschema stufte Pusinelli wie auch andere Ärzte¹¹¹ für die Praxis außerhalb der Klinik, wo der Patient nicht ständig unter Beobachtung war, als unbrauchbar ein. Zwar könne mit dieser hohen Dosierung eine gute Fiebersenkung erreicht werden, gleichzeitig „riscirt(e)“ man aber eine Hypothermie des zuvor noch hoch fiebernden Patienten. Eine solche hatte er an drei Patienten festgestellt, was ihm als „nicht gerade sehr vertrauenerweckend“¹¹² erschien, sodass ein vorsichtiges Ermitteln einer individualisierten Dosierung für ihn obligat war.

Trotz der beschriebenen Nebenwirkungen bewertete Pusinelli die durchgeführten Versuche in Dresden als „überraschend glänzend“¹¹³, so dass den „günstigen Urtheile(n) Anderer“ beige-pflichtet werden könne.

Einen Monat später veröffentlichte der Arzt Peter Kaatzer aus Bad Rehburg bei Hannover seine Erfahrungen mit Antipyrin. Zu Beginn seiner Ausführungen machte Kaatzer ein paar generelle Anmerkungen über die therapeutische Auswahl neuer unbekannter Arzneistoffe. Seiner Ansicht nach war es wichtig, die Wirkungen neuer Substanzen über eine geraume Zeit fachkundig zu beobachten, um genug Erfahrung zu sammeln. Nach seinen Erfahrungen kamen häufig neue Wirkstoffe auf den Markt, bei denen sich erst im nachhinein herausstellte, dass sie „völlig werthlos“

¹¹⁰ Vgl. PUSINELLI (1885), S. 148.

¹¹¹ Vgl. GÖTZE (1885), S. 146.

¹¹² Vgl. PUSINELLI (1885), S. 147.

¹¹³ Vgl. PUSINELLI (1885), S. 145.

waren.¹¹⁴ Auch die etablierten Naturstoffe Chinin oder Salicylsäure, die zu den „unentbehrlichen Requisiten des antipyretischen Heilapparates“¹¹⁵ gehörten, hätten nicht in jedem Falle eine kalkulierbare Wirkung auf den Patienten.

Angeregt durch nicht näher referenzierte positive Bewertungen des Antipyrins bei der Therapie der Lungenschwindsucht, unterzog auch Kaatzer die neue Substanz einer Erprobung an einer unbekannten Anzahl von Patienten, die an Tuberkulose erkrankt waren. Für die Applikation orientierte sich Kaatzer am Dosierungsschema Filehnes. Ebenso wie Guttmann, May, Meissen und Tilmann bestätigte Kaatzer die fiebersenkende Wirkung des Antipyrins. Der antipyretische Effekt stellte sich schnell ein. Auch mit niedrigeren Dosen von nur einem Gramm konnte Kaatzer antifebrile Effekte erzielen. Zudem fühlten sich die Patienten nach der Fiebersenkung besser. Sie hatten einen guten Appetit und konnten besser schlafen.

Allerdings stellte Kaatzer auch unerwünschte Arzneimittel-Reaktionen fest. In einem Falle registrierte er nach der zweiten Gabe von 2 g Antipyrin eine „hochgradige Aufregung, Röthung des Gesichtes, starke Pulsation, profusern Schweiß“¹¹⁶, wobei die Reaktionen reversibel waren und bei niedrigeren Dosen nicht mehr auftraten.

In zwei weiteren Fällen traten einmal nach einer Behandlungsdauer von 13 Tagen mit insgesamt 44 g Antipyrin und im zweiten Falle nach der Gabe von 24 g schwere Exantheme auf. Kaatzer konnte jedoch keine besondere Beeinflussung des Allgemeinbefindens der Patienten feststellen.

Alles im allem bewertete Kaatzer die Wirkung des Antipyrins als „im vollen Maasse“ befriedigend.¹¹⁷

Im Mai publizierte der Vorstand der medicinischen Abteilung des herzoglichen Krankenhauses in Braunschweig, Richard Schulz, seine Ergebnisse zur Antipyrin-Therapie. Für die Untersuchung applizierten die Ärzte des Krankenhauses Antipyrin an elf hoch fiebernden Patienten. Als Dosierungsschema wählten sie die Vorgaben Filehnes. Die höchste Dosis nahm ein 53 Jahre alter Patient mit einer Schenkelvenen-Thrombose ein. Er ingestierte in seinen 34 Fiebertagen 80 g Antipyrin (2,4 g/d). Die Ärzte verabreichten Antipyrin ab einer Körpertemperatur von 40 °C. In den meisten Fällen beobachteten sie eine schnelle Reduktion sowohl der Temperatur als auch

¹¹⁴ Vgl. KAATZER (1885), S. 270. Kaatzer verwies auf *Natrum benzoicum*.

¹¹⁵ Vgl. KAATZER (1885), S. 270.

¹¹⁶ Vgl. KAATZER (1885), S. 271.

¹¹⁷ Vgl. KAATZER (1885), S. 271.

des erhöhten Pulses. Die Temperatur ließ sich mit Antipyrin im Gegensatz zu Kairin deutlich einfacher unter der als kritisch empfundenen Grenze von 38,5 °C halten. Bei zwei Patientinnen war der Abfall jedoch so stark ausgeprägt, dass die Temperatur unbeabsichtigt bis auf 35 °C bzw. 35,2 °C absank. Als Nebenwirkungen der Antipyrinbehandlung beobachtete Schulz mäßige Schweißausbrüche, die jedoch gut toleriert wurden. Schulz registrierte keine Emesis, dafür aber einen Todesfall im Probandenkollektiv, der wegen einer Embolie eintrat, und außerdem einen Rückfall.

Auch Schulz kam wie seine Kollegen zu der Auffassung, dass der Krankheitsverlauf durch die Antipyrin-Therapie unbeeinflusst blieb. Dennoch hielt er die Gabe von Antipyrin in der Fiebertherapie für praxistauglich, wenn nicht das starre Dosierschema Filehnes Anwendung fand. Dieses sei unbedingt zu verwerfen. Er empfahl, eine individuell aufsteigende Dosierung zu wählen, um die „Empfänglichkeit für das Mittel zu studieren“. War die individuelle Anfangsdosis bekannt, so konnte durch eine Dosiserhöhung eine effizientere Therapie erreicht werden, die außerdem gut verträglich war.

Alles in allem hielt Schulz Antipyrin für ein „vorzügliches“ Präparat und zudem war es für ihn, im Vergleich zum Kairin, der bessere therapeutische Wirkstoff.¹¹⁸

Im September 1885 stellte Sanitätsrat Strauss aus Bremen fest, dass der Therapeut eine mehr oder minder stark ausgeprägte „Sorglosigkeit in der Anwendung“ von Antipyrin entwickeln konnte, was zu unerwünschten Reaktionen am Patienten führen könne. Dieser Aussage war eine Beobachtung aus seiner Praxis vorausgegangen. Strauss applizierte einem an Abdominal-Typhus erkrankten 40-jährigen Mann mit 39,5°C Fieber Antipyrin in Anlehnung an das Filehneschen Dosierungsschema 1+1+0,5 g. Hieraufhin sank zwar die Temperatur für die darauffolgenden Stunden, aber am nächsten Tage stieg sie noch höher auf 40,5 °C an. Strauss applizierte, um eine stärkere Wirkung zu erzielen sorglos die volle Dosis des Filehneschen Schemas (2+2+1 Gramm im Stundentakt), worauf der Patient kollabierte. Strauss führte dies auf die zu hohe Dosierung zurück. Ebenso wie Schulz mahnte er zur Vorsicht in der praktischen Anwendung. Strauss befürchtete, dass diese Dosierung für die praktische Anwendung außerhalb der Kliniken das Risiko von Kollaps-Erscheinungen erhöhen könne und zudem die Ärzte unter Umständen nicht schnell genug eingreifen könnten. Des Weiteren beobachtete er ein reversibles Exanthem.

¹¹⁸ Vgl. SCHULZ (1885), S. 480.

Dennoch nahm das Antipyrin für ihn in der fiebersenkenden Therapie einen hohen Rang ein.¹¹⁹

Im Herbst 1885 widmete sich der Assistenzarzt des städtischen Krankenhaus Moabit in Berlin, H. Neumann, der Behandlung von akutem Gelenk-Rheumatismus mit Antipyrin.

Bis zu diesem Zeitpunkt existierten nur wenige Untersuchungen über die Behandlung von Rheumatismus mit Antipyrin. Lediglich Alexander, Demme und Lenhartz hatten von einer Besserung der Symptome nach Verabreichen der Substanz berichtet, wobei deren Patientenkollektive sehr klein waren. Pusinelli wiederum zweifelte an einer spezifischen Wirkung des Antipyrins gegen Gelenkrheumatismus.

Ausgehend von der Diskussion um die Wirkung des Antipyrins im Indikationsgebiet Rheumatismus untersuchte Neumann die Substanz an 17 Probanden mit akutem bzw. mit subakutem Rheumatismus. Als Vergleich zog Neumann die Standard-Therapie mit Natriumsalicylat heran. Neumann stellte, ebenso wie Demme an seinen zwei Probanden, eine vergleichbare Wirkung von Natriumsalicylat und Antipyrin fest. Bei beiden Substanzen ließen die Schwellungen und Schmerzen nach. Identisch waren auch die nicht näher spezifizierten Nebenwirkungen am Herzen, den Augen, Rezidive, oder Residualsymptome des Rheumas. Außerdem beobachtete Neumann, dass bei manchen Patienten einer der Wirkstoffe bessere Effekte zeigte als der andere. Einen deutlichen Zusatznutzen des Antipyrins gegenüber der Behandlung mit Natriumsalicylat bestand in der niedrigen Dosierung. Bei der Therapie mit Natrium-Salicylat mussten die Dosen stets sehr hoch gewählt werden, um einen Effekt zu erzielen, dadurch stieg auch das Nebenwirkungsrisiko. Einen Nachteil in der Behandlung mit Antipyrin sah Neumann in den Kosten des neuen Wirkstoffes. Diese waren fünfmal höher als die des Natrium-Salicylats.¹²⁰ Neumann konnte aber keine Angaben zu der tatsächlich benötigten Dosierung machen. Für die Therapie applizierte er Tagesdosen von 2–6 g. Er vermutete aber, dass eine Reduktion seiner gewählten Dosierungen genauso wie sie bei der Fiebertherapie mit Antipyrin diskutiert und praktiziert wurde, auch bei der Behandlung von Rheuma möglich sein könnte, was natürlich Einsparungen der Therapiekosten bedeutete. Auch wenn der Innovationsschritt des rein synthetisch gewonnenen Antipyrins gegenüber dem Natrium-Salicylat im Indikationsgebiet Rheumatismus nicht sehr ausgeprägt erschien, erweiterte zumindest das Antipyrin die Auswahl an wirksamen, praktisch

¹¹⁹ Vgl. STRAUSS (1885), S. 562.

¹²⁰ Vgl. NEUMANN (1885), S. 589.

wertvollen Substanzen.¹²¹ Zudem lagen auch Hinweise vor, dass Antipyrin bei einem chronischen Therapieverlauf den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen schien.¹²²

3.4 Antipyrin 1886

Ein Jahr nach der Markteinführung prüften die Ärzte noch immer die Wirkung des Antipyrins in der Praxis. Während die Jahresproduktion des Antipyrins 1885 insgesamt noch bei ca. 6 t lag, konnte 1886 eine leichte Steigerung auf ca. 6,4 t erreicht werden.¹²³ Diese leichte Umsatzzunahme spiegelte die langsame aber sichere Akzeptanz und Verbreitung der Substanz in der medizinischen Praxis wider. Dieses hatte nicht zuletzt auch mit den positiven Erfahrungen in der praktischen Anwendung zu tun.

Die einzige Frau, die sich in den ersten Jahren zur Antipyrin-Therapie äußerte, war die Schweizer Medizinerin Sara Welt von der medizinischen Klinik in Zürich. Welt beschrieb 1886 die Beobachtungen u.a. zur Antipyrin-Therapie an der Klinik in Zürich in der Zeit von Juli 1884 bis April 1885. In diesem Zeitraum wurden 122 Patienten mit Antipyrin behandelt. Das Indikationsgebiet umfasste fieberhafte Erkrankungen durch Infektionen und rheumatische Beschwerden.¹²⁴ Für die Therapie wandten die Ärzte nur zu Beginn der Versuchsreihen das von Filehne empfohlene Dosierungs-Schema an.¹²⁵ Welt bemerkte hierzu, dass es nicht das Ziel der Therapien in Zürich war, Fieber in jedem vorliegenden Falle zu senken oder sogar vollkommen zu unterdrücken. Nur wenn durch die fieberhaft erhöhte Temperatur Lebensgefahr für den Patienten bestand, sollte eine Behandlung durchgeführt werden. Hier war für Welt eine individuell, auf die jeweilige Situation abgestimmte Vorgehensweise nötig. Deswegen verwarf Welt das Dosierschema von Filehne und empfahl, individuell für jeden Patienten eine passende Dosis zu ermitteln.¹²⁶ Die initiale Dosis sollte bereits eine vollständige Apyrexie bewirken. Hierfür begann Welt bei Er-

¹²¹ Vgl. NEUMANN (1885), S. 589f.

¹²² Vgl. NEUMANN (1885), S. 592.

¹²³ Vgl. R. STOLZ (2012), S. 96.

¹²⁴ Vgl. S. WELT (1886), S. 84. 88 Patienten mit Typhus abdominalis, je zehn Patienten mit Pneumonia fibrinosa und Phthisis pulmonum, je drei Patienten mit Erysipelas faciei et capis, und Rheumatismus articul., einen Patienten mit Rheumatismus muscul., je zwei Patienten mit Diphtheria faucium und Endokarditis ulcerosa, je ein Patient mit Variola, Metritis, Emphysema pulmonum mit intercurrentem hohem Fieber.

¹²⁵ Vgl. S. WELT (1886), S. 83.

¹²⁶ Vgl. S. WELT (1886), S. 81.

wachsenen mit einer Dosis von 2 g Antipyrin rektal. Kinder erhielten die halbe Gabe. Diese Dosis reichte in den meisten Fällen tatsächlich aus, um den gewünschten Effekt zu erzielen. In den folgenden Behandlungstagen sollte in Ein-Gramm-Schritten die Dosis wenn nötig bis auf 10 g erhöht werden.¹²⁷ Zwar stellte Welt selbst mit den Maximaldosen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen fest¹²⁸, die bekannten unerwünschten Reaktion, wie starke Schweißausbrüche, den ganzen Körper bedeckende Antipyrinexantheme, Pulsabnahme,¹²⁹ leichtes Frösteln beim Wiederanstieg der Temperatur und Kollaps-ähnliche Zustände, traten auch in der Züricher Klinik auf. Zusätzlich beobachtete Welt eine Zyanose.¹³⁰ Hautausschläge zeigten sich erst nach länger Anwendung von Antipyrin, die Patienten waren dabei subjektiv beschwerdefrei. Nur in einem Falle trat ein starker Juckreiz auf.

Welt schloss aus den Untersuchungen, dass ungeachtet der Nebenwirkungen Antipyrin ein „treffliches symptomatisches“¹³¹ und ein wichtiges, ganz sicher wirkendes Arzneimittel zur Therapie fieberhafter Erkrankungen sei.¹³²

Eine weitere Dissertation bei der u.a. die Antipyrin-Anwendungen untersucht wurden, fertigte Hugo Steinacker 1886 an. Steinacker arbeitete die an der Tübinger Klinik gewonnenen Erkenntnisse zur Anwendung verschiedener fiebersenkender Wirkstoffe in unterschiedlichen Indikationsgebieten auf. Grund für diese Untersuchung war die Annahme, dass neue Substanzen auch in unpassenden Indikationsgebieten angewendet wurden und so durch die falsche Therapie dem Patient „mehr Nachtheil(e) als Vor-theil(e)“ erwachsen würden. Die negativen Erkenntnisse, die sich hieraus ergaben, würden sich u. U. negativ auf die Etablierung der neuen und vor allem dringend benötigten Substanzen im korrekten Indikationsgebiet niederschlagen.¹³³

Steinacker ging davon aus, dass jedes Antipyretikum auch toxische Eigenschaften hatte. Eindeutige Hinweise, die den Schluss zuließen, dass Antipyrin ein „Gift im strengsten Sinne des Wortes“ war, konnte Steinacker der Fachliteratur nicht entnehmen.¹³⁴ Trotzdem wurde an der Tübingen-

¹²⁷ Vgl. S. WELT (1886), S. 84.

¹²⁸ Vgl. S. WELT (1886), S. 89.

¹²⁹ Siehe hierzu ausführlich H. KUHE-WIEGANDT (1886), S. 126–148. Kuhe-Wiegandt untersuchte 1886 den Einfluss von Fieber auf den arteriellen Blutdruck. Hierfür wandte er verschiedene Antipyretika an und wertete den Blutdruck, den Puls und die Temperatur aus.

¹³⁰ Vgl. S. WELT (1886), S. 98.

¹³¹ S. WELT (1886), S. 100.

¹³² Vgl. S. WELT (1886), S. 81.

¹³³ Vgl. H. STEINACKER (1886), S. 3f.

¹³⁴ Vgl. H. STEINACKER (1886), S. 20.

ger Klinik nicht „jedem beliebigen fiebernden Kranken irgend eines dieser Mittel“ verabreicht um eine Wirkung nachzuweisen. Ein solches „rohes Verfahren“ würde sicherlich genügen, um eine Wirkung festzustellen, dennoch ließen sich mit dieser Methode keine Erkenntnisse darüber ableiten, ob die Wirkung der Substanz „für den Kranken vortheilhaft oder nachtheilig“ war. Gerade bei der Verabreichung höherer Dosen dieser potenziell toxischen Substanzen „dürfe man sich nicht wundern, wenn dabei die schädliche Wirkungen [...] überwiegen und [...] mehr Nachteile [...] als Nutzen“ aus der Anwendung erwachsen.¹³⁵ So hielt er die Anwendung eines Antipyretikums nur in den Fällen für indiziert, in denen das Fieber eine Gefahr für den Patienten darstellte. Bei Erkrankungen wie z.B. Angina, könne zwar die Temperatur sehr stark ansteigen, da aber recht schnell eine Remission bei der Erkrankung eintrat, war die Verabreichung eines fiebersenkenden Mittels nicht indiziert.

Er empfahl das Pharmakon nur „so viel als möglich, jedes zur rechten Zeit und an der rechten Stelle“ einzusetzen und ging sogar soweit, das Mittel entsprechend dem natürlichen Fieverlauf eines Tages zu geben. Abends, wenn das Fieber anstieg, war nach Überzeugung Steinackers die Gabe des Antipyrins ungeschickt, weil keine effektive Fiebersenkung eintrat. Besser sei es, Antipyrin in der Zeit von 2 – 6 Uhr morgens, wenn das Fieber von alleine sank, zu geben, um eine nachhaltigere Wirkung zu erzielen.

Steinacker forderte aber nicht nur, die Gabe an die Schwere der Erkrankung anzupassen und einen optimalen Applikationszeitpunkt zu wählen, sondern ebenso konventionelle Behandlungsmethoden nicht zu vernachlässigen. Die Kombination aus neuen und konventionellen Behandlungsmethoden sei eine probate Möglichkeit eine fiebersenkende Therapie durchzuführen.¹³⁶

In der Tübinger Klinik fand das Antipyrin bei 33 Patienten¹³⁷ Anwendung. Es wurde jedoch nur bei den Patienten als Monotherapie angewandt, bei denen eine Kontraindikation für Bäder vorlag. Zudem kombinierte Steinacker Antipyrin- und Chinin-Gaben.¹³⁸ In 139 Behandlungsta-

¹³⁵ H. STEINACKER (1886), S. 7.

¹³⁶ Vgl. H. STEINACKER (1886), S. 8–13.

¹³⁷ Vgl. H. STEINACKER (1886), S. 22. Indikationen: Typhus abdominalis, Phthisis pulmonum, Pneumonie, Erysipelas, akute Exantheme, akuter Gelenkrheumatismus, Pyämie, Puerperalfieber, Malaria; in selteneren Fällen: Endocarditis und Pericarditis, Peritonitis, Diphtherie, Perityphlitis, Typhus exanthematicus, Pleuritis, Empyem, Hirnabscess, Lungengangrän, Dysenterie, Parotitis epidemica.

¹³⁸ Vgl. H. STEINACKER (1886), S. 25.

gen wurden 463,0 g Antipyrin verordnet.¹³⁹ Die Hauptindikationen waren Typhus abdominalis, Phthisis pulmonum, Pneumonie, Erysipel. Bei allen Patienten konnte Steinacker nach 15 – 20 Minuten ab einer Dosierung von 1,0 – 2,0 g einen schnellen Wirkungseintritt feststellen.¹⁴⁰ Ein Vorteil gegenüber anderen Substanzen lag in den geringen Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt. Steinacker stellte zwar Erbrechen fest, Ulzerationen die durch Antipyrin hervorgerufen wurden, konnte er jedoch nicht diagnostizieren.

Wie auch in anderen Kliniken kam es zu Schweißausbrüchen nach der Applikation von Antipyrin. Die Patienten fühlten sich trotz dieser Nebenwirkung wohl. Unerwünschte Reaktionen ausgehend vom Zentralnervensystem, wie Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen, Benommenheit, Delirien traten „nur ausnahmsweise“ auf. Exantheme, wie sie in der Literatur beschrieben wurden, sah Steinacker nicht.¹⁴¹

Ohne eine Abwägung der Nutzen und Risiken anzustellen, stellte Steinacker zum Schluss lediglich die kumulativen Ergebnisse seiner Beobachtung dar und kommentierte die häufigsten Risiken der Antipyrinbehandlung. Mit der Antipyrin-Gabe konnte er bei allen 33 Patienten eine Fiebersenkung erreichen. Steinacker leitete aus der Behandlung dieser Patientenanzahl 147 nicht näher ausgeführte Einzelbeobachtungen ab. Unter diesen Einzelbeobachtungen traten 61-mal Schweißausbrüche, 32-mal Erbrechen, viermal Frieren und einmal ein Delirium auf. Schweißausbrüche und Erbrechen, die die größte Anzahl der Nebenwirkungen in seinen Untersuchungen darstellte hielt Steinacker für unkritisch. Erbrechen war zwar in den meisten Fällen „lästig“, aber ohne merklichen Einfluss auf den Gesamtverlauf der Erkrankung und die Schweißausbrüche störten die Patienten nicht.¹⁴² Die Dissertation Steinackers wurde 1886 in Auszügen im Medizinischen Korrespondenzblatt des württembergischen ärztlichen Landesvereins veröffentlicht. Eine nachträgliche Kommentierung der Ergebnisse fand nicht statt.¹⁴³

Im September 1886 äußerte sich der Arzt S. Posadsky kritisch zu der Wirkung des Antipyrins bei der Therapie der kruppösen Pneumonie. In der Einleitung seiner Veröffentlichung resümierte Posadsky zunächst die Ergebnisse der bis dahin erschienen Untersuchungen. Posadsky hielt fest, dass Antipyrin, bis auf die Indikation Malaria, als ein potentes und schnell wirkendes Antipyre-

¹³⁹ Vgl. H. STEINACKER (1886), S. 24.

¹⁴⁰ Vgl. H. STEINACKER (1886), S. 20; sowie 27.

¹⁴¹ Vgl. H. STEINACKER (1886), S. 22f.

¹⁴² Vgl. H. STEINACKER (1886), S. 45.

¹⁴³ Vgl. H. STEINACKER (1886), S. 85.

tikum galt. Auch in der Therapie rheumatischer Beschwerden beschrieben Autoren krankheitslindernde Effekte. Generelle Übereinkunft bestand darin, dass es den Patienten nach Gabe von Antipyrin besser ging. Allgemein bekannte Nebenwirkungen waren Schweißausbrüche, Frösteln sowie Kollaps und erythematöse Hautausschläge, die indes als harmlos galten.¹⁴⁴ Nach der kurzen Zusammenfassung des aktuellen Wissenstandes stellte Posadsky fest, dass bis zum dem Zeitpunkt nur die Beeinflussung der Körpertemperatur mittels Antipyrin-Gaben Gegenstand der Untersuchungen war. Posadsky vermutete jedoch, dass das künstliche Herabsetzen der erhöhten Körpertemperatur den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflusste, oder sogar die Selbstheilungskräfte des Körpers behinderte. Um dies eingehend zu analysieren, untersuchte Posadsky an 25 Probanden mit kruppösen Pneumonie die Wirkung des Antipyrins. Als Vergleichsgruppe fungierten 23 weitere Probanden mit kruppöser Lungenentzündung, die er mit Kalomel und Eisbeutel-Anwendungen therapierte.¹⁴⁵ Als Indikator für die Heilung nahm Posadsky die Körpertemperatur. Er definierte den Zeitraum zwischen Auftreten des Fiebers und Wiedererreichen der normalen Körpertemperatur als Krankheitszeit. Seinen Untersuchungen zufolge betrug diese Zeit für alle Patienten unter Antipyrin 203 Krankheitstage und in der Vergleichsgruppe 163 Krankheitstage. Berechnet für einen Patienten kam Posadsky auf 8,1 Krankheitstage für die Behandlung mit Antipyrin und 7,1 Krankheitstage bei der Kontrollgruppe. Damit dauerte die Krankheit bei der Therapie mit Antipyrin einen Tag länger als mit Kalomel. Bei der Antipyrin-Gruppe trat viermal eine „dem typhösen Zustand“ ähnelnde Reaktion auf und einmal ein Delirium. Obwohl sich die Patienten, trotz Schwitzens, mit Antipyrin besser fühlten, stellte Posadsky einen bedeutenden Kräfteverfall in dieser Gruppe fest. Bei fünf Patienten trat nach der Gabe von Antipyrin Kollaps auf, so dass das Arzneimittel abgesetzt werden musste. Zudem gab es in dieser Gruppe einen Todesfall, der aber nicht in direkten Zusammenhang mit der Antipyrin-Gabe gebracht wurde.

Aufgrund seiner Beobachtung kam Posadsky zur Erkenntnis, dass „die Behandlung mit Antipyrin nichts für sich, eher aber gegen sich“ habe.¹⁴⁶

Am 18. Oktober 1886 hielt Professor A. Fraenkel (1848–1916) in einem Verein für innere Medizin einen Vortrag zur Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus mit Antipyrin. Er erörterte,

¹⁴⁴ Vgl. POSADSKY (1886), S. 636f.

¹⁴⁵ Vgl. POSADSKY (1886), S. 637.

¹⁴⁶ POSADSKY (1886), S. 639.

ob Antipyrin eine spezifische Wirkung bei der Therapie von akutem Gelenkrheumatismus habe, ob Vorteile gegenüber anderen Therapieformen beständen, ob Antipyrin die konventionell angewandte Salicylsäure ersetzen könne und schließlich, ob es Gegenanzeigen für den Gebrauch des Antipyrins bei der Rheumatherapie gebe.¹⁴⁷ Die Studie führte Fraenkel in der Zeit vom 1. Oktober 1885 bis zum 1. Mai 1886 an 34 Patienten durch. Das Patientenkollektiv unterteile Fraenkel in zwei Gruppen. In der ersten Gruppe waren 13 Patienten mit leichten Symptomen, in der zweiten 21 Patienten mit einem schwerem Krankheitsbild. Die Studie ergab eine signifikante antipyretische Wirkung nach der Gabe von Antipyrin. In der ersten Gruppe konnte Fraenkel neun Mal eine Heilung feststellen, in der Gruppe mit den ausgeprägten Symptomen vier Mal. Es traten zwar sehr häufig Rückfälle auf, so dass eine wochenlange, niedrig dosierte Therapie mit immerhin 3–4 g/d durchgeführt werden musste; Fraenkel betonte, dass es trotz der langen Behandlungen zu keinen Problemen bei der Applikation des Mittels gekommen sei, und zudem die aufgetretenen Nebenwirkungen wenig gefährlich waren. So beobachtete er nach Eintreten der Wirkung starke Schweißausbrüche, in einem Fall trat Erbrechen auf, was er als „sehr selten“ bezeichnete, ebenso häufig ereignete sich eine „Idiosynkrasie“. Zwei Patienten bekamen nach der Antipyrin-Applikation ein Exanthem. Im Vergleich zum bekannten Nebenwirkungsprofil der Salicylsäure, hielt Fraenkel die in seiner Untersuchung aufgetretenen Nebenwirkungen für unkritisch. Ob nun aus diesen Gründen Salicylsäure als Mittel der zweiten Wahl eingestuft werden solle, wollte Fraenkel noch nicht abschließend beurteilen und verwies auf die Erfordernis weiterer Studien.¹⁴⁸ Eine Gegenanzeige zur Behandlung des Rheumas mit Antipyrin konnte Fraenkel nicht feststellen.

Abschließend bewertete Fraenkel das Antipyrin „wegen seiner geringen Nebenwirkungen und wegen der sonstigen Vorzüge seiner Darreichung“ als eine „schätzenswerthe Bereicherung“ der Auswahl zur Verfügung stehender Wirkstoffe für die Behandlung von akutem Gelenkrheumatismus.¹⁴⁹

Die an den Vortrag anschließende Diskussion wurde November 1886 zusammenfassend publiziert. Gegenstand der Diskussion war die von Fraenkel angewandte Langzeitbehandlung mit niedrigen Dosen. Nach Ansicht eines Herrn Leyden war grundsätzlich nichts gegen diese Art der

¹⁴⁷ Vgl. A. FRAENKEL (1886), S. 751 sowie S. 772.

¹⁴⁸ Vgl. A. FRAENKEL (1886), S. 752.

¹⁴⁹ A. FRAENKEL (1886), S. 752.

Behandlung einzuwenden. Dennoch gab der Diskussionspartner zu bedenken, dass über einen langen Zeitraum niedrig dosierte Gaben eines Arzneimittels den Effekt höherer Dosen aufgrund eines möglichen Gewöhnungseffektes, mindern konnten. Fraenkel bestätigte die Aussagen Leydens in Teilen. Das Fortführen der Therapie über die anfänglich angestrebte antipyretische Behandlung des Patienten bot den Zusatznutzen der Schmerzlinderung der geschädigten Gelenke. Versuche, den gleichen therapeutischen Effekt mit Salicylsäure zu erzielen, seien hingegen gescheitert. In diesen Versuchen hatten die Patienten weiterhin Schmerzen und verlangten wieder das Antipyrin, da es ihnen half ihre Leiden zu lindern.¹⁵⁰

Eine weitere, wenn auch kleine Studie, führte Carl Umbach im Rahmen eines Selbstversuches durch. Ziel seiner Tests war es, Erkenntnisse über den Einfluss des Antipyrins auf die renale Stickstoffausscheidung zu erlangen. Diese galt als Hinweis auf einen möglichen pathologischen Abbau von Gewebe im Körper eines Patienten. Bei fieberhaften Erkrankungen waren z.B. erhöhte Stickstoff-Konzentrationen im Harn nachweisbar. Da vom Chinin bekannt war, dass es die Gesamtstickstoffausscheidung reduzieren konnte, lag das Interesse der Mediziner in der Überprüfung, ob auch peroral verabreichtes Antipyrin die Stickstoff-Ausscheidung beeinflussen konnte, und zwar insbesondere dann, wenn der Proband kein Fieber hatte.¹⁵¹ Hierdurch wollte Umbach einen Beitrag zur Erforschung des Antipyrin-Wirkmechanismus leisten.¹⁵² Er führte zwei zeitlich getrennte Untersuchungsreihen durch. Um Störfaktoren zu reduzieren, hielt Umbach für die Untersuchungszeiträume einen definierten Diät- und Bewegungsplan ein. Er nahm dreimal täglich zwei Gramm Antipyrin nach dem Essen ein. Die Bestimmung des Harnstickstoffes erfolgte nach Kjeldahl (mod. nach Petri). Die erste Untersuchungsreihe verlief über einen Zeitraum von 14 Tagen, die zweite über 6 Tage. Nebenwirkungen während dieser Studie waren Agitiertheit, Pruritus und Insomnie.

Als Ergebnis der Studie stellte Umbach fest, dass Antipyrin tatsächlich die Stickstoffausscheidung reduzieren konnte, und damit z.B. einem möglichen Muskelabbau bei einer fieberhaften Erkrankung entgegenwirken konnte.¹⁵³

¹⁵⁰ Vgl. N.N.2 (1886), S. 840.

¹⁵¹ Vgl. MÜLLER (1884), S. 569. Hinweise, dass Antipyrin die Stickstoffausscheidung reduzieren konnte, gab schon Müller im September 1884. Seinen Ausführungen zufolge konnte die Gabe von 5,9 g Antipyrin die Ausscheidung von Stickstoff so stark reduzieren, dass sie der Menge von 179 g Muskelfleisch entsprach.

¹⁵² Vgl. C. UMBACH (1886), S. 161–163.

¹⁵³ Vgl. C. UMBACH (1886), S. 166.

Im Sommer 1885 brach in Wiesbaden eine Typhus-Epidemie aus. Polizeilich wurden ca. 900 Patienten registriert, die vor allem aus der Arbeiterklasse stammten. Vom 17. Juli bis zum 1. Oktober wurden am städtischen Krankenhaus in Wiesbaden 371 Patienten behandelt. Als ein Therapeutikum kam Antipyrin zum Einsatz. Im Rahmen dieser Behandlungen sollte ergründet werden, ob Antipyrin rein symptomatisch wirkte oder auch spezifisch die Krankheitsursache bekämpfte. Der Mediziner Emil Knebel fertigte über die Beobachtungen 1886 seine Dissertation an. Knebel stellte fest, dass Antipyrin eine gute antipyretische Wirkung hatte. Die Applikation war einfach, da die Patienten die Substanz gerne einnahmen. Die nach der Gabe aufgetretenen Schweißausbrüche beeinträchtigten die Patienten nicht. Obwohl Knebel diese Reaktion als Nebenwirkung identifizierte, empfanden die Patienten diese Reaktion als einen positiven Nebeneffekt der Therapie, da durch die „energische Schwitzkur“ die Heilung positiv unterstützt werden konnte. Im Vergleich zum Chinin, das einerseits eine schwache, bis nicht vorhandenen Wirkung zeigte, und andererseits durch zentralnervöse Nebenwirkungen auffiel, waren Wirksamkeit und Verträglichkeit des Antipyrins sehr gut.

Als Nebenwirkung der Behandlung mit Antipyrin konnten Schüttelfrost, dies allerdings im geringen Ausmaß als beim Kairin verzeichnet werden. Die als „hervorragendste“ festgestellte Nebenwirkung war Emesis. Ein Patient erlitt einen Kollaps, jedoch konnte dieses Risiko durch „Sondierung mit kleinen Dosen im Anfang der Krankheit“ minimiert werden. Insgesamt waren alle beobachteten Nebenwirkungen unkritisch, sodass Knebel zum dem Schluss kam, dass Antipyrin „das beste Antipyreticum“ bei der Behandlung von Typhus abdominalis sei, da es bei guter Wirksamkeit keine gefährlichen Nebenwirkungen habe. Die Fragestellung, ob Antipyrin die Erkrankung kausal beeinflussen konnte, blieb ungeklärt.¹⁵⁴

Der Professor des Pharmakologischen Institutes der Universität in Bonn, Carl Binz (1832-1913), beschrieb das Antipyrin bereits 1886 in seinem Lehrbuch über die Arzneimittellehre. Danach konnte Antipyrin nach mehrmaliger Gabe von 1,0 g fieberhafte Temperaturen senken. Weiter war es für die Therapie des Gelenkrheumatismus geeignet, wo Antipyrin eine der Salicylaten vergleichbare Wirkung haben sollte. Neuralgien konnten nach Binz ebenfalls mit Antipyrin behandelt werden. Für die Behandlung der Malaria sei das Antipyrin allerdings nicht geeignet, da es „wenig wirksam“ sei. Als Nebenwirkungen führte Binz Schweißausbrüche, Erbrechen, ma-

¹⁵⁴ Vgl. E. KNEBEL (1886), S. 64.

sern- oder nesselähnliche Hautausschläge auf; zentralnervöse Erscheinungen traten im Gegensatz zum Chinin und der Salicylsäure nicht auf.¹⁵⁵

3.4.1 Antipyrin 1887: Etablierung im Markt

Antipyrin erhielt auch im Folgejahr positive Beurteilungen. Die Jahresproduktion der Firma Höchst hatte sich mit ca. 12 t Antipyrin nahezu verdoppelt.¹⁵⁶ Das Mittel hatte sich „hinreichend bewährt“¹⁵⁷ und man schrieb ihm „günstige Erfolge“¹⁵⁸ zu. Die Nebenwirkungen seien „wohl jedem beschäftigten Arzt geläufig“,¹⁵⁹ somit sollte eine Verschreibung nach strenger Indikationsstellung stattfinden. Die Substanz habe aber grundsätzlich keine „üblen“ Einwirkungen auf das Wohlbefinden des Patienten lediglich „unangenehme“¹⁶⁰ Begleitreaktionen. Durch die Ausweitung der Indikationsgebiete seien aber vermehrt „alarmierende [...] Symptome“¹⁶¹ aufgetreten, was die Fachkreise zur Vorsicht in der Anwendung des Wirkstoffes anleiten sollte.

Eine weitere Untersuchung über die Beeinflussung der Stickstoffausscheidung bei der Therapie mit Antipyrin veröffentlichte L. Riess 1887. Zudem führte Riess einen Vergleich zwischen der Therapie mit Bädern und Antipyrin bei Typhuspatienten durch. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, versuchte Riess Patienten zu finden, die sich im gleichen Krankheitsstadium und vergleichbarem körperlichen Zustand befanden, bevor sie die erste Antipyrin-Gabe erhielten. Dieses Auswahlkriterium stellte sich als limitierend auf die Anzahl der Probanden heraus, so dass die Untersuchung lediglich an neun Patienten durchgeführt werden konnten.¹⁶² Als Ergebnis konnte Riess eine Reduktion der Stickstoffausscheidung nach Antipyrin-Gabe von 15–30 % feststellen.¹⁶³ Dies war günstiger als nach physikalischer Behandlung, für Riess allerdings kein Kriterium dafür, Bäderbehandlungen als obsolet zu bewerten. Über den

¹⁵⁵ Vgl. C. BINZ (1886), S. 218f.

¹⁵⁶ Vgl. R. STOLZ (2012), S. 96.

¹⁵⁷ C. BERDACH (1888), S. 329.

¹⁵⁸ FÜRBRINGER (1887), S. 630.

¹⁵⁹ FÜRBRINGER (1887), S. 602.

¹⁶⁰ Vgl. FÜRBRINGER (1887), S. 630; sowie C. BERDACH (1888), S. 329.

¹⁶¹ N.N.21 (1888), S. 121.

¹⁶² Vgl. L. RIESS (1887), S. 127–129.

¹⁶³ Vgl. L. RIESS (1887), S. 134.

„Werth der therapeutischen Methode“ sollte in erster Linie praktische Erfahrungen entscheiden. Da auch bei der Therapie mit Bädern Heilerfolge erzielt wurden, kam Riess zu der Auffassung, dass beide Behandlungsmethoden ihre Berechtigung hatten.¹⁶⁴

Mitte des Jahres 1887 veröffentlichte Guttman erneut einen Aufsatz zu Antipyrin. Bezugnehmend auf seine eigene Veröffentlichung aus dem Jahr 1884 über selten auftretende, unkritische Hautexantheme, traten zwischenzeitlich zwei unerwartet schwerwiegende Hautreaktionen auf. Im ersten Falle hatte ein an Gelenkrheumatismus erkrankter 21-jähriger Patient an den ersten beiden Behandlungstagen je zwei Gramm Antipyrin erhalten und entwickelte keine Nebenwirkungen. Nach einer viertägigen Behandlungspause bekam der Patient erneut ein Gramm Antipyrin, woraufhin er binnen Minuten ein starkes Hitzegefühl am ganzen Körper, Luftmangel, heftiges Herzklopfen, Zyanose, erhöhte Atem- und Pulsfrequenz zeigte. Nach einer Notfallbehandlung verschwanden die Symptome binnen einer halben Stunde wieder. Der zweite Fall ereignete sich bei einer 25-jährigen Frau, die häufig unter Kopfschmerzen litt. Nach Applikation von einem Gramm Antipyrin traten starkes Hitzegefühl, Brennen-Rötungen-Jucken der Haut, Urticaria im Gesicht, Aufregung, Herzklopfen, Blindheit auf. Nach drei Tagen symptomatischer Behandlung im Krankenhaus waren die Symptome wieder abgeklungen.

Trotz dieser zwei Fälle bewertete Guttman das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Substanz nach wie vor positiv. Immerhin hatten von 1884 bis Mitte 1887 die Ärzte am Berliner Krankenhaus Moabit insgesamt 14.500 g Antipyrin verabreicht ohne dass „so üble Nebenwirkungen beobachtet“ wurden. Guttman führte weiter aus, dass der „schon so vielseitig erprobte Werth“ des Antipyrins durch diese zwei Kasuistiken nicht beeinträchtigt war. Stark wirksame Arzneimittel würden „bekanntlich von einzelnen Kranken selbst in geringsten Dosen nicht vertragen“ werden, was sich durch „ganz unerwartete, nicht selten heftige Nebenwirkungen“ äußere. Guttman bezog sich damit auf das Werk „Die Nebenwirkung der Arzneimittel“ von Louis Lewin aus dem Jahr 1881, in dem vergleichbare Nebenwirkungen bei den konventionellen Antipyretika bereits beschrieben waren.

In einem Referat über die Veröffentlichungen Gutmans zu den zwei außergewöhnlichen schweren Nebenwirkungen führte der Referent aus, dass diese im Grunde „wohl jedem beschäftigten Arzt geläufig“¹⁶⁵ waren. Nur die Schwere der Reaktion sei ungewöhnlich.¹⁶⁶

¹⁶⁴ Vgl. L. RIESS (1887), S. 154.

¹⁶⁵ FÜRBRINGER (1887), S. 602.

Im Sommer 1887 veröffentlichte Professor Mendel aus Berlin eine Abhandlung zur Anwendung von Antipyrin als Analgetikum. Ohne auf die Veröffentlichungen der Assistenzärzte über schmerzlindernde Eigenschaften einzugehen, führte Mendel zu Beginn aus, dass Antipyrin mittlerweile nicht nur als fieberdenkendes Mittel, wie es Filehne schon 1884 empfohlen hatte, Anwendung fand, sondern auch als Analgetikum. Seiner Ansicht nach wirkte Antipyrin bei Gelenkrheumatismus oder Migräne und anderen schmerzhaften Erkrankungen wie z.B. Trigeminusneuralgie oder Ischias. Die analgetische Wirkung war vergleichbar mit der des Natrium salicylicum, wobei Mendel bei längerer Antipyrin-Anwendung Verdauungsstörungen, Magenschmerzen, Aufstoßen und Übelkeit beobachtete, was er von der Therapie mit Natriumsalicylat nicht kannte. Weitere Nebenwirkungen zählte Mendel tabellarisch auf. So beobachtete er bei hohen Dosen über eine längere Zeit Kältegefühl, Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Großflächige Hautausschläge, kamen bei seinen Beobachtungen „wiederholt“ vor. Herzklopfen stellte er nur bei prädisponierten Patienten fest.

Obzwar Mendel in kein „überschwängliche(s) Lob“ für die Therapie mit Antipyrin einstimmte, kam er zur Auffassung, dass Antipyrin durchaus als Analgetikum zu empfehlen sei, weil „unangenehme Nebenwirkungen in einer verhältnismässig [...] kleinen Zahl von Fällen“ auftraten. Antipyrin gehörte für ihn damit zu den ganz wenigen neuen Wirkstoffen, „die einen dauernden Platz unter den therapeutischen Agentien“ erlangen sollten.¹⁶⁷

Im August 1887 erschien eine neue Studie zur Anwendung von Antipyrin bei Kindern. Julius Friedländer (geb. 1856) erprobte die Therapie mit Antipyrin bei Kindern, die an Scharlach oder an akuter Bronchitis erkrankt waren. Friedländer führte die Untersuchung durch, da seiner Meinung nach bis zu dem Zeitpunkt noch keine hinreichenden Erkenntnisse zur Anwendung des Antipyrins bei gefährlichen fieberhaften Kinderkrankheiten vorlagen. Friedländer vermutete, dass Veröffentlichungen über Kollaps-Erscheinungen im Zusammenhang mit einer Antipyrin-Therapie andere Wissenschaftler bis dahin davon abgehalten hatten, Untersuchungen in pädiatrischen Indikationsgebieten durchzuführen.¹⁶⁸

Bei der Behandlung von Scharlach mit Antipyrin konnte Friedländer in Dosierungen von 0,6 g 1 – 3-mal pro Tag das hohe Fieber der Kinder für 8 bis 12 Stunden senken. Friedländer behan-

¹⁶⁶ Vgl. P. GUTTMANN (1887), S. 214.

¹⁶⁷ Vgl. MENDEL (1887), S. 259–261; sowie N.N.25 (1894), S. S. 281–286.

¹⁶⁸ Vgl. J. FRIEDLÄNDER (1887), S. 302.

delte 14 Kinder mit Antipyrin, wovon alle genasen. Als Nebenwirkung beobachtete er nur starke Schweißausbrüche. Die Bronchitis-Therapie mit Antipyrin verlief ebenfalls sehr erfolgreich. Waren bis zur Einführung der Antipyrinbehandlung in der Praxis Friedländers noch die Hälfte aller Kinder nach 2–3 Wochen Krankheit verstorben, so sank die Mortalität durch die Antipyrin-Gaben, je nach Verfassung der Kinder, auf 0 – 10%. Probleme bei der Behandlung traten nicht auf. Die Kinder nahmen das in Wein oder Himbeersaft gelöste Antipyrin sehr gerne ein. Nur die schnell eintretende Remission beunruhigte manche Eltern der Kinder, da sie im Antipyrin eine „sehr scharfe Arznei“ vermuteten und den Arzt deswegen nötigten, in den ersten Stunden nach der Applikation in der Nähe ihres Kindes zu bleiben.

Ab einer Körpertemperatur von 39,5 °C empfahl Friedländer eine Dosis von 0,6 – 0,9 g Antipyrin. Kinder bis 2 Jahren waren nach einmal 0,6 g Antipyrin bis zu 20 Stunden fieberfrei. Kinder bis 5 Jahre erhielten 0,9 g, was eine 12 – 15 stündige Apyrexie bewirkte. In der Regel schwitzten die Kinder nach der Einnahme von Antipyrin sehr stark, schliefen daraufhin für 1 – 2 Stunden und wachten danach gut gelaunt wieder auf.

Zusammenfassend bewertete Friedländer seine Erfahrungen mit Antipyrin als positiv, da Antipyrin eine „stets günstige Wirkung“ besitze und die Schweißausbrüche, als Schwitzkuren bewertet, ohnehin „von vielen Kinderärzten gerühmt“ wurden und damit eher nicht als unangenehme Nebenwirkungen eingestuft werden konnten.¹⁶⁹

¹⁶⁹ Vgl. J. FRIEDLÄNDER (1887), S. 303.

3.4.2 Baruch Spitz: Erstbeschreibung einer toxischen epidermalen Nekrolyse

Im September 1887 berichtete der Breslauer Arzt Baruch Spitz (1854-1932)¹⁷⁰ in einer Veröffentlichung über eine besondere Unverträglichkeitsreaktion, die in ihrer Intensität sehr ungewöhnlich war. Eine 20-jährige Patientin, die an Abdominaltyphus im fortgeschrittenen Stadium erkrankt war, erhielt, verteilt auf eine Woche, neun Gramm Antipyrin. Daraufhin entwickelte sie zunächst ein masernartiges Exanthem, woraufhin die Antipyrin-Behandlung abgebrochen wurde. Trotzdem verschlimmerten sich im Laufe des nächsten Tages die Symptome. Die Haut der Patientin zeigte starke inflammatorische Reaktionen mit ödematösen Schwellungen. Am folgenden Tag entwickelten sich aus den Hautaus-



Abb 10: Baruch Spitz

schlägen große Hautabschuppungen, die die Ärzte mit einem lauwarmen Bad behandelten. Tags darauf lösten sich am ganzen Körper großflächig Hautfetzen ab. Außerdem bildeten sich größere, sekretgefüllte, dünnhäutige Blasen. Durch die großflächigen Hautreaktion verspürte die Patientin bei jeder Bewegung heftige Schmerzen. Die Beschwerden heilten nach längerer Zeit wieder ab. Spitz sah einen direkten Zusammenhang zwischen der Gabe von Antipyrin und der schweren Hautreaktion der Patientin. Die zusätzlich während der Therapie angewandten Bäder sowie die Applikation verdünnter Salzsäure, war für Spitz in keinen Zusammenhang mit dieser Nebenwirkung zu bringen. Diese Nebenwirkung war für Spitz jedoch ein Hinweis dafür, dass auch bei der Antipyrin-Therapie, die er als „sonst so nützlich“ erachtete, unerwartet schwere Reaktionen auftreten können. Präventive Maßnahmen waren nach seiner Ansicht nicht möglich, da für die frühe Erkennung solcher „Idiosynkrasien“ noch keine Methoden bekannt waren.¹⁷¹

Spitz Beschreibung ist zweifelsohne die erste Veröffentlichung einer arzneimittelinduzierten toxischen epidermalen Nekrolyse, die heute als Steven-Johnsons-Syndrom oder Lyell-Syndrom bekannt ist. Die korrekte Unterscheidung dieser Reaktionen ist nicht immer leicht, da die Symp-

¹⁷⁰ Dank für diese Information gilt Frau Irene Newhouse aus Kihei auf Hawaii, Urenkelin, die auch die Abb. zur Verfügung stellte. (E-Mail vom 6./7. Juni 2013)

¹⁷¹ Vgl. B. SPITZ (1887), S. 347f.

tomatiken sehr ähnlich sind. Als erste Symptome treten Erytheme mit Blasenbildung und hämorrhagische Erosionen der Schleimhäute auf. Im Fortgang kommt es zu mehr oder minder großflächigen Hautablösungen. Anhand des Ausmaßes dieser Hautablösung wird die Diagnose gestellt. Per definitionem liegt ein reines SJS vor, wenn weniger als 10 % der Körperoberfläche betroffen ist, ab 30 % wird von einer reinen TEN gesprochen (ICD-10-GM Version 2014: L51.20). Bei Mischformen liegt der Anteil der geschädigten Haut zwischen 10 und 30%.¹⁷²

Stephens und Johnson beschrieben die mildere Form dieser Nebenwirkung in den 1920er- Jahren.¹⁷³ In den 1950er- Jahren sah der englische Dermatologe Alan Lyell (1917-2007) die schweren Formen dieser Dermatoase als Nebenwirkung von Acetylsalicylsäure und Phenylbutazon an und veröffentlichte die jeweiligen Fallberichte.¹⁷⁴ Lyell vertiefte seine Forschungen und weitere Veröffentlichungen folgten,¹⁷⁵ schließlich fand das Eponym Lyell-Syndrom Eingang in die medizinische Terminologie. Das Syndrom als solches war jedoch schon lange bekannt. Aus modernen Untersuchungen zeitgenössischer Diagnosen¹⁷⁶ liegen Hinweise vor, wonach der Wiener Arzt Joseph Plenck (1735–1807) eine entsprechende Reaktion in Rahmen einer Infektion beobachtete.¹⁷⁷ Weiter referenzieren Autoren auf die Ausführungen von Gottfried Ritter von Rittershain (1820–1883), der 1878 in Prag detaillierte Beschreibungen von 300 pädiatrischen Fällen einer pathologischen Hautreaktion mit einer Sterblichkeitsrate von 50 % lieferte.¹⁷⁸ Ursprünglich wurde diese Erkrankung daher auch als Morbus Ritter von Rittershain bezeichnet. Zum ausgehenden 19. Jh. stellte der Arzt Jonathan Hutchinson ähnliche Reaktionen bei Neugeborenen fest.¹⁷⁹ Alle Kinder hatten die Symptomatik, bevor bzw. ohne dass sie mit einem Arzneimittel behandelt wurden. Die heutige Überzeugung ist, dass diese Erkrankungsfälle von Staphylokokken ausgelöst wurden. Diese Art Hautreaktion wird inzwischen als eigenständige Erkrankung mit Staphylococcal Scalded Skin Syndrom (SSSS) (ICD-10: L00 [SSS-Syndrom]) bezeichnet. Die durch Arzneimittelgabe ausgelöste Form bezeichnet man heute als medikamentös induzierte Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN). Trotzdem blieb das Eponym Lyell-Syndrom und findet

¹⁷²Vgl. M. MOCKENHAUPT (2011), S. 803–813.

¹⁷³Vgl. A. STEVENS / F. JOHNSON (1922), S. 526–533.

¹⁷⁴Vgl. A. LYELL (1956), S. 355–361.

¹⁷⁵Vgl. A. LYELL (1967), S. 662–671; sowie A. LYELL (1979) S. 69–86.

¹⁷⁶Vgl. H. D. HENNING / H. E. STIENE (1991), S. 94–100.

¹⁷⁷Vgl. K. HOLUBAR (2004) S. 119–124.

¹⁷⁸Vgl. von R. RITTERSHAIN (1878), S. 3–23.

¹⁷⁹Vgl. R. JACKSON (1974), S. 469–472.

offiziell Ausdruck in der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ICD-10-GM (Version 2014). Dort steht es mit der Codierung „L51.2-„ Toxische epidermale Nekrolyse [Lyell-Syndrom] (L51.2).

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass weder Lyell noch Stevens und Johnson, sondern Baruch Spitz der Verdienst zukommt, die TEN als unerwünschte Arzneimittelverordnung als erster beschrieben zu haben.

Baruch Spitz wurde am 31. Dezember 1854 in Kempen in der Provinz von Posen geboren und war das einzige überlebende Kind seiner Familie. Sein Name Baruch bedeutet der „Gesegnete“. Spitz Vater Moritz Spitz (1818–1897) war von Beruf Kirschner. Mit neun Jahren zog die Familie nach Breslau. Spitz genoss dort eine gute Ausbildung und entdeckte seine Vorliebe für alte Sprachen und Literatur. Nach dem Abitur studierte Spitz Medizin und schloss das Studium 1879 erfolgreich ab. 1885 heiratete er Elise Honigmann und trat eine Stelle als Arzt im Breslauer jüdischen Krankenhaus an. Nachdem ihm der berufliche Aufstieg als Direktor in diesem Krankenhaus verwehrt blieb, gründete er eine private Praxis. Baruch Spitz starb am 11. September 1932.¹⁸⁰

Auch der Toxikologe Lewis Lewin und Otto Seifert referenzierten diese Erscheinung in ihren relevanten Werken über Nebenwirkungen der Arzneimittel und damit Jahrzehnte vor den Stevens, Johnson und Lyell. Lewin gab sogar dezidierte Hinweise auf diese besondere Nebenwirkung des Antipyrins.¹⁸¹ Lewins Werk wurde auch in die englische Sprache übersetzt und hätte Lyell bekannt sein können.

Mittlerweile ist bekannt, dass NSAR zu den Arzneistoffen gehören, die am häufigsten eine TEN hervorrufen.¹⁸² Aufgrund der hier dargelegten Befunde ist zu fragen, ob das Eponym „Lyell-Syndrom“ für die medikamentös induzierte Toxische Epidermale Nekrolyse nicht ungerechtfertigterweise vergeben wurde. Wollte man den Erstbeschreiber ehren, wäre die folgerichtige Bezeichnung „Spitz-Syndrom“.

¹⁸⁰ Freundliche Mitteilung von Irene Newhouse, Kihei, Hawaii USA. Urgroßenkeling von Baruch Spitz, vom 6. Juni 2013.

¹⁸¹ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 524.

¹⁸² Vgl. M. MOCKENHAUPT / J. RING (1989), S. 837–839.

I. Jahrgang.
September 1887.]

Spitz, Ein eigenthümlicher Fall von Dermatitis etc.

347

glandula thyreoidea im Allgemeinen in ihrer gesammten Ausdehnung gleichmässig vergrößert erscheint, — ebenfalls der Unterbindung beider thyreoideae, der superior und inferior das Wort.

Handelt es sich dagegen um eine partiell erkrankte Schilddrüse, bei der die Erkrankung im Wesentlichen nur den oberen Abschnitt der Drüse befällt, (knollige, gelappte Vergrößerung, Rokitansky) so fordern die eigenthümlichen Verhältnisse der Blutvertheilung in der Drüsensubstanz nur zu einer isolirten Unterbindung der Arteria thyreoidea superior auf. Denn schon Hyrtl betonte, dass die Endäste dieser Arterie weder mit den entsprechenden Gefässen der anderen Seite noch mit denen der Arteria thyreoidea inferior Anastomosen eingehen; und neuere Injectionsversuche, die im vergangenen Winter von Herrn Geheimrath Waldeyer angestellt sind, haben dies im Wesentlichen bestätigt. Die bezüglichen Anastomosen sind so geringfügig, dass sie praktisch nicht ins Gewicht fallen. —

Ein eigenthümlicher Fall von Dermatitis, hervorgerufen durch Antipyrinbehandlung.

Von

Dr. E. Spitz (Breslau).

Arzneiexantheme sind so oft beobachtet und beschrieben worden, dass ich Bedenken tragen würde, die Casuistik derselben zu vermehren, wenn ich nicht in der Lage wäre, einen sowohl in der Form als auch in der Intensität der Erkrankung ganz eigenartigen Fall mitzutheilen.

Frl. W., 20 Jahr alt, erkrankte Ende März dieses Jahres unter den Erscheinungen eines leichten Abdominaltyphus, den sie zum grössten Theil ambulant durchgemacht haben musste, da sie den 14. April, an welchem Tage ich zu Rathe gezogen wurde, sich schon im Stadium der steilen Curven befand. Die Temperatur war des Morgens normal, am Abend nur mässig erhöht und erreichte auch während der folgenden Tage nie 40°. Da das Fieber gleichwohl spontan nicht wich, so entschloss ich mich, am 24. April 2 Gramm Antipyrin zu ordiniren, und zwar gab ich der Patientin Nachmittags 3 Uhr bei einer Temperatur von 39,7 — das erste und eine Stunde darauf bei 38,8° das zweite Gramm. In derselben Weise wurde am nächstfolgenden Tage verfahren. Am 26. und 27. April dagegen wurde nur je ein Gramm, am 28. kein Antipyrin, am 29.

wieder 2 Gramm im Zwischenraum von 1 St., den 30. April endlich nur 1 Gramm verordnet, wobei natürlich die Höhe des Fiebers für die Dosis massgebend war. Im Ganzen wurden also innerhalb einer Woche 9 Gramm Antipyrin genommen, ohne dass irgend welcher schädliche Einfluss auf Herz oder Magen sich erkennen liess. Da wurde die Patientin den 1. Mai plötzlich am ganzen Körper von einem masernartigen Ausschlag bedeckt. Ich nahm deshalb von einer weiteren Verabreichung des Antipyrin Abstand. Den darauf folgenden Tag war das Exanthem an Brust und Rücken confluirte, so dass das Bild jetzt eher an Scharlach erinnerte, während das Gesicht, besonders die Stirn, mehrere von einander abgegrenzte, leichte Erhebungen zeigte, wie sie bei Urticaria aufzutreten pflegen, die Augenlider und die Lippen aber stark ödematös waren. Den 3. Mai stellte sich eine grossblättrige Desquamation ein, zu deren Beschleunigung am 4. ein lauwarmes (27°) Bad von 10 Minuten Dauer verordnet wurde. In den folgenden Tagen bot die Kranke ein gradezu erschreckendes Bild. Die Epidermis löste sich am ganzen Körper in grossen Fetzen ab und liess eine feuchte Oberfläche zurück, auf der sich dünne Krusten bildeten. Die Epidermisfetzen blieben an dem Hemde und dem Bettüberzug kleben. Hautstellen, die im Augenblick gesund schienen, waren eine Stunde darauf in gleicher Weise afficirt. An einzelnen Stellen sah man mehr als thalergrosse, flache Blasen mit schlaffer, oscillirender Decke und serösem Inhalt, welche bei der leichtesten Berührung platzten. Aber auch an Partien, wo solche Blasen nicht vorhanden, genügte es, mit dem Finger die Haut leicht zu streifen, um ganze Membranen abzulösen. Die Patientin konnte nur unter heftigen Schmerzen ihre Glieder bewegen, vermochte die Augen nicht zu öffnen und nur mit Mühe einige flüssige Nahrung zu sich zu nehmen. Der Puls war beschleunigt, und die Temperatur wieder erhöht.

Es lag nun die Frage nahe, ob es sich wirklich von vornherein um einen Typhus gehandelt habe oder etwa um Prodromalerscheinungen eines schweren Hautleidens, vielleicht eines malignen Pemphigus. Wenn auch die Symptome für letzteren nicht ganz stimmten, so konnte doch erst der weitere Verlauf diese Befürchtungen zerstreuen. Allmählich kam die Desquamation zum Stillstand, unter Behandlung von Streupulver trat Trocknung der nässenden Fläche ein, und, da keine neuen Blasen mehr aufschossen, erfolgte die Heilung zwar langsam, aber ohne weitere Störung.

Dieser Ausgang lässt keinen Zweifel darüber bestehen, dass allein das Antipyrin die Ursache dieser schweren Complication gewesen ist. Die Patientin hatte kein anderes irgendwie in Betracht kommendes Medicament gebraucht, die Therapie hatte vielmehr ausschliesslich in Verabreichung einer schwachen Salzsäurelösung bestanden. Dass das Bad die Verschlimmerung des Exanthems verursacht haben sollte, ist wohl kaum denkbar.

Dieser Fall beweist, dass das Antipyrin ausserordentlich gefährliche Wirkungen haben kann, dass es Individuen giebt, welche darauf in bedenklichster Weise reagieren. Leider haben wir noch kein Mittel, diejenigen Patienten, welchen eine derartige Idiosynkrasie innewohnt, zu erkennen und dadurch vor der Anwendung dieses sonst so nützlichen Medicaments in kritischen Fällen rechtzeitig zu warnen.

Zur Salbensondenbehandlung der Harnröhre.

Erwiderung auf die Bemerkungen des Herrn Casper in voriger No. dieser Monatschrift.

Von
Dr. Sperling.

Die Angriffe des Herrn Casper auf einige Stellen in meiner Mittheilung über die Sondenbehandlung der Harnröhre zwingen mich zu einer Erwiderung.

Das Verdienst Unna's, in dieser Sache das Princip erkannt und angewandt zu haben, hat mir fern gelegen, zu schmälern; an seiner Methode ist es die technische Seite, welche mir zu umständlich und darum nicht praktisch genug erschienen ist und mich veranlasste, mich nach etwas besserem umzusehen. Dagegen muss ich meine Behauptung, dass keine Methode existire, welche die Adstringirung und Compression der Harnröhrenschleimhaut zusammen leistet, in Bezug auf die cannelirten Sonden des Herrn Casper — um nur noch von dieser modificirenden Methode zu sprechen — voll und ganz aufrecht erhalten. Es ist klar, dass eine cannelirte Sonde nur diejenigen Theile der Harnröhre comprimiren kann, welche mit den

Metallflächen direct in Berührung kommen, während die Rinne nach dem Abschmelzen der Salbe von der mehr oder weniger gespannten Schleimhaut überbrückt werden, ein Nachtheil, der um so mehr ins Gewicht fällt, je dünner die Metallrippen der Sonde gefertigt sind. Werden dieselben aber stärker gemacht, so ist zwar mehr für die Compression gethan, wogegen die Adstringirung naturgemäss vernachlässigt wird.

Dieser practisch wichtige Fehler der cannelirten Sonden kann durch keine Theorien wegdisputirt werden; deshalb verzichte ich auch auf die Wiedergabe der weniger widerstandsfähigen theoretischen Bedenken, welche mich auch mit dazu bestimmten, diese Methode als durchaus nicht dem Zweck entsprechend fallen zu lassen.

Was den zweiten Punkt anlangt, so habe ich nicht anatomische Verhältnisse erörtern wollen, sondern die Physiologie gestreift, indem ich von der „Passage“ (scil. der Sonde) in der Harnröhre sprach. Hierbei kommt aber neben den von der Natur engen Theilen noch die Contraction der Prostata-Musculatur in Frage, welche der eindringenden Sonde einen grossen Widerstand bietet und nur soviel nachgiebt, als es unbedingt nöthig ist, um die Sonde hindurchzulassen. Die Prostata muss wohl vergleichsweise sehr enge die Sonde umschliessen; dafür spricht einmal das krampfartige Gefühl, welches mehr oder minder lange bei liegender Sonde in dem Schliessmuskel empfunden wird, und ferner die wenigstens von mir häufig gemachte Beobachtung, dass, wenn bei längerem Verweilen der Sonde in der Urethra einmal ein Theil des Salbenüberzuges ganz abgeschmolzen ist, und die nackte Sonde hervortritt, dies dort stattgefunden hat, wo die pars prostatica auf die Sonde gewirkt hat.

Von der Sache, d. h. von der Methode, die ich mitgetheilt, spricht Herr Casper gar nicht!

Das ist für mich Grund genug, um auf weitere Auseinandersetzungen in dieser Frage zu verzichten.

(Auch die Redaction schliesst hiermit die Discussion über diesen Gegenstand. Red.)

Neuere Arzneimittel.

Desinficirende Eigenschaften der Salicylsäure, des Thymols und einiger neuerer Antiseptica.

Von
Dr. Samter (Berlin).

Bei der grossen Wichtigkeit, welche eine genaue Kenntniss der Wirkungsweise der An-

tiseptica hat, glaube ich die Resultate meiner Untersuchungen, welche ich in einer ausführlicheren Arbeit¹⁾ niedergelegt habe, an dieser Stelle noch einmal in Kürze geben zu dürfen.

¹⁾ Samter, desinficirende Eigenschaften der Salicylsäure, des Thymols und einiger neuerer Antiseptica. Inaug. Diss. Berlin 1887.

3.5 Antipyrin 1888

Nachdem sich Antipyrin in den Fachkreisen „hinreichend bewährt“¹⁸³ hatte, begannen die Mediziner, verstärkt weitere Indikationsgebiete neben der Antipyrese zu erschließen. Dies betraf insbesondere Indikationen, in denen eine Analgesie erforderlich war. Im Focus standen Erkrankungen wie Migräne,¹⁸⁴ Analgesie¹⁸⁵ und Rheumatismus.¹⁸⁶ Auch bei diesen Indikationen bestanden Unklarheiten über den Wirkmechanismus. In Studien zur Infiltrations-Anästhesie zeigte Antipyrin zwar schmerzstillende Effekte bei guter Verträglichkeit, dennoch blieb sie deutlich hinter der Wirkung des Cocains zurück.¹⁸⁷ Hierüber erscheinen viele kleinere Veröffentlichungen in Form von sogenannten therapeutischen Notizen, die sich vorwiegend auf die Darstellung der Heilungserfolge und eventueller Nebenwirkungen beschränkten.¹⁸⁸ Ein ebenso intensives Forschungsgebiet war die Untersuchung des Wirkmechanismus der Antipyretika. Die Effekte, die mit den Substanzen zu erzielen waren, waren bekannt. Ungeklärt blieb allerdings deren Wirkmechanismus.¹⁸⁹

Carl Rosenthal (geb. 1862) thematisierte im Februar 1888 den Mechanismus der Fiebersenkung. Hierzu führte er kalorimetrische Messungen am Menschen durch. Er kam zum Schluss, dass die Substanzen zwei Wirkeffekte hatten. Seiner Ansicht nach hemmten die Substanzen die Vasokonstriktion von Hautblutgefäßen oder förderten deren Vasodilatation. Durch einen dieser beiden Mechanismen sei die Hautdurchblutung verstärkt und damit eine Abgabe von Körperwärme gefördert. Dieser Effekt zeigte sich schnell in Form von Hautrötungen. Sie traten rasch nach der Einnahme der Substanzen auf und befreiten so nach Rosenthals Vorstellung den Patienten „von der Last der in ihm zurückgehaltenen Wärme“. Auf Nebenwirkungen der Substanzen wie zum Beispiel die bekannten pathologischen Hautreaktionen, die auch während seinen Untersuchun-

¹⁸³ C. BERDACH (1888), S. 329.

¹⁸⁴ Vgl. N.N.21 (1888), S. 121; R. JAKSCH (1888), S. 168; Sowie N.N.10 (1888), S. 470.

¹⁸⁵ Vgl. z.B. R. LÉPINE (1888), S. 365.

¹⁸⁶ Vgl. N.N. (1888), S. 299; C. BERDACH (1888), S. 329; sowie R. FORSBROOK (1888), S. 18.

¹⁸⁷ Vgl. C. BERDACH (1888), 386f.

¹⁸⁸ Vgl. D. BERNOULLI (1888), S. 117.

¹⁸⁹ Vgl. H. HILDEBRANDT (1907), S. 18. Im beginnenden 20. Jh ging man davon aus, dass der methylierte Stickstoff der Pyrazolgruppe für eine Wirkung essenziell war.

gen auftraten, ging Rosenthal nicht ein. Eine weitere Bewertung von Nutzen und Risiken blieb aus.¹⁹⁰

Am 12. März 1888 wies der Arzt Franz Mahnert in einen Vortrag über das Antipyrin im Verein der Ärzte in der Steiermark darauf hin, dass Antipyrin in der Literatur mit Oxydimethylchinizin falsch bezeichnet wurde. Bei der Substanz handele es sich vielmehr um Dimethyloxy-pyrazol oder Dimethylpyrazolin.¹⁹¹

Im Wesentlichen fasste Mahnert in seinem Vortrag die bekannten Veröffentlichungen über Antipyrin zusammen. Er umriss die literaturbekannten Tierversuche zur Toxizität des Antipyrins und ging danach auf die klinischen Studien zur Erforschung der Antipyrese, Analgesie und sonstige kleine Studien ein.¹⁹² Am Schluss seines Vortrags bemerkte Mahnert, dass durch die steigende Verbreitung der Substanz „natürlich auch nicht Berichte von üblen Nebenwirkungen, selbst conträrer Wirkung“¹⁹³ ausbleiben konnten. Als unerwünschte Arzneimittelreaktionen nannte er heftige Schweißausbrüche, Erbrechen, einige dokumentierte Urticaria- und Morbilli-ähnliche Hautausschläge, Miliaria, blutige Quaddeln, Erythema exudativum, einmal Schlafsucht¹⁹⁴, unfreiwilliger Urinabgang sowie bei einem Tuberkulosekranken ein reversibles masernähnliches Exanthem.

Abschließend bewertete Mahnert das Antipyrin als „einen schätzbarsten Arzneischatz [...] der [...] dem Arzt die Praxis bedeutend erleichtern, und viele Kranke schneller der Genesung entgegenführen“ werde.¹⁹⁵

Im August 1888 veröffentlichte der Assistenzarzt Friedrich Merkel (1845–1919) klinische Untersuchungen über analgetische Effekte des Antipyrins. Ausgehend von einzelnen Literaturberichten zu analgetischen Effekten untersuchte Merkel am Städtischen Krankenhaus in Nürnberg, welchen Nutzen die subkutane Injektion des Antipyrins bei der Therapie einer Reihe schmerzhafter Erkrankungen¹⁹⁶ hatte. Hierfür untersuchte er an 75 Schmerzpatienten die analgetische

¹⁹⁰ Vgl. C. ROSENTHAL (1888), S. 146.

¹⁹¹ Vgl. F. MAHNERT (1888), S. 3.

¹⁹² Vgl. F. MAHNERT (1888), S. 4–17.

¹⁹³ Vgl. F. MAHNERT (1888), S. 17.

¹⁹⁴ Vgl. C. BERDACH (1888), S. 332. Mahnert referenzierte diese UAW auf eine Veröffentlichung Berdachs. Berdach injizierte 50 % Antipyrin-Lösungen im Rahmen einer klinischen Studie zur Analgesie des Antipyrins und schilderte in 25 aufgezählten Kaustiken seine Erfahrungen.

¹⁹⁵ Vgl. F. MAHNERT (1888), S. 18.

¹⁹⁶ Vgl. F. MERKEL (1888), S. 552. Die Probanden litten an: Rheuma, Neuralgien, Coxitis (Hüftgelenkentzündung), hysterische Schmerzen, Pneumonia crouposa, Muskelschmerzen, Fungus am Knie-

Wirkung einer 50%igen Antipyrin-Injektion. Obwohl die bis zu 18 ccm messende subkutane, teilweise intramuskuläre Injektion sehr schmerzhaft war und auch Infiltrate beobachtet wurden, konnte Merkel signifikant die Schmerzen, die von den Erkrankungen herrührten, lindern. Von 75 Probanden, die insgesamt 138 Injektionen erhielten, erfuhren 60 Patienten (80%) eine deutliche Besserung ihrer Beschwerden. Bei 46 Probanden trat eine Heilung ein, bei 14 zumindest eine vorübergehende Linderung und bei 15 Patienten wirkten die Injektionen gar nicht. Die besten therapeutischen Erfolge erzielte Merkel bei der Behandlung von Gelenkrheumatismus, Muskelschmerzen und Phthisis pulmonum.

Abschließend empfahl Merkel, obwohl bei allen Patienten die Injektion selbst sehr schmerzhaft war, trotzdem eine analgetische Therapie bei den Indikationen Rheumatismus, Ischias, Muskelschmerzen und Brustschmerzen. Die Antipyrin-Injektionen konnten zwar Morphin-Injektionen, die einen Standard darstellten, nicht ersetzen, dennoch gab es Erkrankungen, wie z.B. die Pneumonie, in denen Antipyrin seiner Ansicht nach bevorzugt angewandt werden sollte. In Bezug auf das bisherige Hauptindikationsgebiet der Antipyrese, sah Merkel wie seine Kollegen auch, die Injektion als nicht gerechtfertigt an, da sie zu schmerzhaft sei, um „sie den Kranken zuzumuthen“.¹⁹⁷

Oswald Schmiedeberg (1828–1921) bildete in seinem Lehrbuch „Grundriss der Arzneimittellehre“ aus dem Jahr 1888 aus Antipyrin, Chinolin- und Benzolderivaten wie Salicylsäure, Chinolin, Kairin die „Gruppe des Antipyrins“.¹⁹⁸ Weiter stellte er fest, dass mithilfe dieser neuen Wirkstoffe fieberhafte Erkrankungen „besonders leicht“ zu behandeln seien.¹⁹⁹ Zudem bewirke die Gabe von Antipyrin eine Reduktion der Stickstoffausscheidung, wobei er auf Veröffentlichungen aus dem Jahr 1886 verwies.²⁰⁰ Als Nebenwirkungen führte Schmiedeberg Schweißausbrüche, Frösteln, besonders häufige Hautexantheme und gastrische Störungen auf. Im Vergleich zum Chinin traten nach Ausführungen Schmiedebergs „Gehirnsymptome“²⁰¹ wie z.B. Ohrensausen oder

gelenk, Phthisis pulm. Colica saturnina (eine Bleivergiftung), Ischias, Septicaemie (tox./bakt. Infektion), Ulcus rotundum (Magengeschwür), Molimina menstrualia (Menstruationsschmerzen), Pleuropneumonie.

¹⁹⁷ F. MERKEL (1888), S. 553f.

¹⁹⁸ Vgl. O. SCHMIEDEBERG (1888), S. 104.

¹⁹⁹ Vgl. O. SCHMIEDEBERG (1888), S. 106.

²⁰⁰ Vgl. O. SCHMIEDEBERG (1888), S. 109.

²⁰¹ O. SCHMIEDEBERG (1888), S. 108.

Kopfweh seltener auf. Zu den „schlimmsten [...] im Ganzen selten“²⁰² auftretenden Nebenwirkungen zählte Schmiedeberg Kollapse. Als Grund für diese Nebenwirkung sah Schmiedeberg die so genannte „Protoplasmatoxizität“ des Antipyrins. Es habe zur Folge, dass sich der Stoffwechsel der Zellen verringere und deswegen das Nervensystem oder das Herz seine Funktionalität einschränke. Schmiedeberg schrieb dem Antipyrin aber keine direkte Kardiotoxizität zu, da im Falle einer Vergiftung der Blutdruck im physiologischen Bereich blieb. Wahrscheinlicher sei eine supprimierende Wirkung auf das Zentralnervensystem, was sich in der Verlangsamung des Pulses zeige.²⁰³ Trotz der bekannten Nebenwirkungen hätten sich die Substanzen der Antipyrin-Gruppe „wider Erwarten gut als fieberwidrige Mittel im Allgemeinen“ bewährt.²⁰⁴

²⁰² O. SCHMIEDEBERG (1888), S. 109.

²⁰³ Vgl. O. SCHMIEDEBERG (1888), S. 105; sowie 109.

²⁰⁴ O. SCHMIEDEBERG (1888), S. 104.

3.6 Antipyrin ab 1890

Ab 1890 reduzierte sich die Zahl der veröffentlichten Antipyrin-Studien. Grund dafür waren einerseits Untersuchungen zu neuen Antipyretika, andererseits das Ausbleiben neuer Erkenntnisse über das Antipyrin. Die Erkenntnisse aus Fachpublikationen flossen nun in die medizinische Fach- und Lehrbuchliteratur ein.

In dem 1890 von dem Münchner Pharmakologen Herrmann von Tappeiner (1847-1927) herausgegebenen Werk zur Arzneimittel- und Ordnungslehre wurde Antipyrin nunmehr richtig als Dimethylphenylpyrazolon beschrieben. Als antipyretische Dosierung gab Tappeiner die stündliche Gabe von 2-2-1, 1-1-1 oder 1-1-0 Gramm an. Hierdurch konnte eine Fiebersenkung bis zur physiologischen Körpertemperatur innerhalb von 6–12 Stunden erreicht werden. Einmal-Dosen von 1–2 g zeigten zwar binnen 15 Minuten eine antipyretische Wirkung, die jedoch nur kurz anhielt. Diese Dosierung empfahl der Arzt nur zur Therapie von z. B. Migräne, Neuralgien und zur Reduktion von Geburts-Schmerzen.

Nebenwirkungen traten nach Tappeiner „nicht selten“²⁰⁵ auf. Wegen der lokal reizenden Wirkung rief Antipyrin seiner Ansicht nach verstärkt Emesis hervor. Des Weiteren seien Schweißausbrüche, Reduktion des Stoffwechselumsatzes, Hypo- und Hyperthermie, bei längerer Anwendung Hautausschläge, Niesen und Ödeme zu befürchten.²⁰⁶ Trotzdem war Antipyrin für Tappeiner „eines der besten“ fiebersenkenden Mittel.²⁰⁷

1890 legte der Arzt Hermann Schuchardt eine Arbeit über Nebenwirkungen aktueller Antipyretika an der Universität Freiburg vor. Neben anderen Antipyretika behandelte Schuchardt auch das Antipyrin auf vier Seiten. Für seine Ausführungen bezog sich er auf 14 Veröffentlichungen aus den Jahren 1884 bis 1887. Wie Schuchardt gleich in der Einleitung angab, war das Antipyrin seiner Ansicht nach nicht so ungefährlich, wie es in der Literatur allgemein beschrieben war. Zwar konnte Antipyrin Fieber sehr effektiv senken, dennoch traten auch schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Neben den bekannten wie Schweißausbrüchen, Hautausschlägen in großer Vielfalt, gastrointestinalen und renalen Risiken, hob Schuchardt besonders aufgetretene Todesfälle hervor. Diese hatten sich im Zusammenhang mit Antipyrin-Gaben bei Patienten mit massiven gesundheitlichen Problemen wie z.B. Lungenentzündungen ereignet. Ohne zu diskutieren, ob die

²⁰⁵ H. v. TAPPEINER (1890), S. 246.

²⁰⁶ Vgl. H. v. TAPPEINER (1890), S. 245–247.

²⁰⁷ Vgl. H. v. TAPPEINER (1890), S. 245.

Todesfälle auch aufgrund der jeweiligen Erkrankungen eingetreten seien könnten, brachte Schuchardt das Antipyrin in ursächlichen Zusammenhang mit dem Tode der Patienten.²⁰⁸

Werke zur Nebenwirkungsproblematik wie diejenigen von Louis Lewin, Lyman F. Kebler und Otto Seifert thematisierten ausführlich neuere synthetische Arzneistoffe wie Antipyrin. Die im Deutschen Reich arbeitenden Lewin und Seifert analysierten die Fachliteratur und diskutierten sie vor dem Hintergrund ihrer eigenen Erfahrungen als Ärzte. Der Amerikaner Kebler hingegen leitete eine Umfrage an amerikanischen Ärzten, wie sie mit ähnlicher Intention auch von der British Medical Association 1894²⁰⁹ durchgeführt wurde. Ziel war es zum einen, Informationen aus der ärztlichen Praxis über die Antipyrin-Anwendung bekommen, und zum anderen, zu erfahren, wie die Ärzte die potenzielle Gefahr dieser Substanz einschätzen.

²⁰⁸ Vgl. H. SCHUCHARDT (1890), S. 21–24.

²⁰⁹ Vgl. N.N.16 (1894), S. 858f. In England versandte 1894 die British Medical Association eine Umfrage an 220 Ärzte. Ziel war es herauszufinden, welches Risiko vom Wirkstoff Antipyrin für die britische Bevölkerung ausging. Von den 220 angeschriebenen Ärzten antworteten allerdings nur 34. Als Risiken stellten sich bei hohen Dosen Ausschläge, Störungen des zentralen Nervensystems sowie des Kreislaufes heraus. Auf Grundlage dieser Studie empfahl die British Medical Association, mit niedrigen Dosen zu beginnen.

3.6.1 Louis Lewin

Der Arzt und Toxikologe Louis Lewin (1850–1929)²¹⁰ fasste erstmals 1893 in der zweiten Auflage seines Werkes über „Die Nebenwirkungen der Arzneimittel“, eine Großzahl der veröffentlichten Berichte unerwünschter Wirkungen des Antipyrins zusammen. Gleich zu Beginn seiner Ausführungen stellt Lewin heraus, dass das Antipyrin „unter den neueren synthetischen fieberwidrigen Mitteln [...] die ausgedehnteste Anwendung“ auf Grund seiner „guten Dienste“²¹¹ hatte. Vor allem die Influenza in den Jahren 1889 und 1890 förderte die Verbreitung des Mittels und machte es populär.



Abb 12: Louis Lewin

Fast zehn Jahre nach der Einführung der Substanz gingen nach Meinung Lewins die Einschätzungen zum Risiko des Antipyrins noch stark auseinander. Sicher war, dass mit den gestiegenen Anwendungszahlen die Berichte zu unerwünschten Wirkungen zunahmen „und häufig beschrieben“²¹² wurden. Allerdings gebe es ebenfalls Beobachtungsreihen, in denen überhaupt keine oder allenfalls Nebenwirkungen in „geringfügiger Zahl“, Erwähnung fanden, worunter Lewin eine Häufigkeit von etwa 3% verstand. Das größte Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen sah Lewin im Vorliegen einer Niereninsuffizienz. Diese bewirke eine toxische Kumulation des Wirkstoffes. Deswegen galten Krankheiten wie Arteriosklerose, Angina pectoris, Abdominalty-

²¹⁰ Nach W. KILLY / R. VIERHAUS (1997). Louis Lewin wurde am 9. Nov 1850 in Tuchel (Westpreußen) geboren. 1856 zog seine Familie nach Berlin. Aus Büchern, für deren Kauf Lewin arbeiten ging, lernte er Deutsch. Ab 1864 besuchte Lewin das Friedrichwerdersche Gymnasium. Nach dem Abitur trat Lewin 1871 das Studium der Medizin in Berlin an der Friedrich-Wilhelms-Universität an. Hier wurde er 1875 mit einer Arbeit über die Wirkung des Aconitins am Herzen promoviert. Seine Approbation zum Arzt erhielt er 1876. Zwei Jahre später nahm er eine Stelle als Assistent Oskar Liebreichs am Pharmakologischen Institut der Universität Berlin an. Lewin habilitierte sich 1881 im Fach Pharmakologie und Toxikologie. 1894 wurde Lewin zum Titularprofessor ernannt. Im Jahr 1919 wurde er Honorarprofessor an der Technischen Hochschule in Berlin. Am 1. Dezember 1929 verstarb Lewin. Er arbeitete neben pharmakologisch-toxikologischen Themen über juristische, hygienische und sozialmedizinische Probleme. Von seinen wichtigsten Publikationen seien genannt: „Die Wirkung der Arzneimittel“ (Berlin 1881; 2. Aufl. 1883; 3. Aufl. 1899), „Lehrbuch der Toxicologie“ (Wien 1895; 2. Aufl. 1897). Des Weiteren veröffentlichte er Arbeiten über Untersuchungen von anorganischen Stoffen, Naturstoffen und der Anatomie. Bild aus HIRSCH (1962).

²¹¹ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 516.

²¹² L. LEWIN (1893), S. 517.

phus, die zu „Nierenverfettung und Niereninsuffizienz“ führen sollte, für ihn als Kontraindikationen.

Die in der Literatur ausgewerteten Nebenwirkungen ordnete Lewin nach den betroffenen Körperteilen, an denen die unerwünschten Reaktionen festgestellt wurden.

Die erste Gruppe bildeten die unerwünschten Reaktionen der Haut. Lewin gab an, dass Hautausschläge „gar nicht selten“²¹³ seien. Unabhängig vom Applikationsort, der Dosis und eventueller Vorerkrankungen konnte Lewin unter 122 mit Antipyrin behandelten Patienten bei sieben Frauen und sechs Männern reversible Hautausschläge beobachten, wobei er ergänzte, dass bei Abdominaltyphus besonders häufig Ausschläge feststellbar waren.

Neben den Exanthenen fand Lewin, dass Enantheme, also Ausschläge im Bereich der Schleimhäute „häufiger als [...] vermuthet“²¹⁴ auftraten. Die Wahrscheinlichkeit konnte Lewin allerdings nicht mit Bestimmtheit beziffern, sie schwankte zwischen „3–10–38 pCt.“

Die weniger häufigen Formen der Hautausschläge unterteilte er in: Erytheme, Urticaria, Ekzema, Miliaria alba, bulböse Ausschläge und Purpura. Ausführlich widmete sich Lewin den Symptomen und Differentialdiagnosen des Erythems. Demnach kam eine „rein hyperämische Form“ des Erythems selten vor.

Eine Urtikaria fand Lewin in zwei Fällen. Für die Entstehung dieser Ausschläge musste allerdings eine „besondere Prädisposition“ vorliegen. So entwickelten Typhuskranken öfter eine Nesselsucht.

Das Auftreten von ekzematösen Schüben fand Lewin nur in einem Falle und bewertete die Häufigkeit als vereinzelt. Eine Miliaria alba (blasiger Ausschlag) konnte Lewin in zwei Literaturstellen finden. Der bulböse Ausschlag war nach Ansicht Lewins eine Nebenwirkung des Antipyrins, die auch als „Schweißansammlung innerhalb des Schweißdrüsenausführungsganges“²¹⁵ fehlgedeutet wurde. Der bulböse Ausschlag trat zusammen mit dem von Lewin „mehrfach [...] erwähnten polymorphen Antipyrinexanthem“²¹⁶ auf. Auch bei dieser Nebenwirkung verzichtete Lewin auf eine Quantifizierung. Statt dessen referenzierte er die Nebenwirkung lediglich auf eine Quelle.

²¹³ L. LEWIN (1893), S. 520.

²¹⁴ L. LEWIN (1893), S. 522.

²¹⁵ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 526.

²¹⁶ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 526.

Die Purpura konnte sich entweder alleine oder in Folge eines masernähnlichen Antipyrinexanthems bilden. Unter 13 Antipyrinexanthemen konnten drei Fälle bestätigt werden.

Zusammen mit Hautausschlägen traten nach Einschätzung Lewins „congestive Oedeme“ „ziemlich häufig“ zusammen mit einem nicht näher beschriebenen „paradoxen Antipyrinfieber“²¹⁷ auf. Neben anderen Körperteilen waren die Ödeme vor allem im Gesicht und am Hals feststellbar. Hier konnten sie zu starker Atembehinderung führen.

An den „Athmungsorganen“ konnten Nebenwirkungen „in ganz besonders unangenehmer Weise“²¹⁸ auftreten. Sie zeigten sich durch starke inflammatorische Reaktionen der Schleimhäute im Mund und Rachenbereich begleitet mit „gar nicht selten(em)“ Nießen, wobei lediglich zwei Quellen zitiert wurden, „in einigen Fällen“ mit Schwellungen im Gesicht und Nasengegend, und „bisweilen“ begleitet von Funktionsbeeinträchtigungen des Kehlkopfes. In der Häufigkeit nicht näher bezeichnetes Auftreten von Salivation, Aphonie, Dyspnoe und Brustbeklemmungen zählte Lewin ebenso zu den unerwünschten Reaktionen des Antipyrins am Respirationstrakt. Als seltene Reaktionen nannte Lewin „Blutungen in den Luftwegen“, wie Nasenbluten, Bronchialblutungen, Lungenblutungen, die das Wohlbefinden des Patienten bei diesen Nebenwirkungen stark beeinträchtigten. Für die Auswertung der Nebenwirkungen am Respirationstrakt, konsultierte Lewin Fachliteratur aus England, Frankreich, der Schweiz und Deutschland.

Als unerwünschte Reaktion im Magen-Darm war „Aufstossen sehr häufig“ vertreten.²¹⁹ Noch häufiger gab es nach Lewins Auffassung Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen und Ekelgefühl. Lewin errechnete für diese aus Deutschland berichteten Nebenwirkungen eine Häufigkeit des Eintretens von „29,4pCt“ bei Patienten mit bakteriellen Hautinfektionen, „5,8pCt“ bei Patienten mit Lungenentzündungen und „6,9pCt“ bei Patienten mit rheumatischen Beschwerden.

Nicht exakt quantifiziert wurde „ganz vereinzelter“ „Blutbrechen“, Leibschmerzen, Diarrhoe oder Darmblutungen galten als „seltener“.

Verminderte Harnausscheidung war die „häufigste Nebenwirkung“²²⁰ am Urogenitaltrakt. Lewin berichtet von französischen „Beobachtungsreihen“, in denen die Wissenschaftler dem Antipyrin sogenannte Nieren verschließende Eigenschaften konstatierten.

²¹⁷ L. LEWIN (1893), S. 526.

²¹⁸ L. LEWIN (1893), S. 527.

²¹⁹ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 530.

²²⁰ L. LEWIN (1893), S. 531.

Nebenwirkungen am Auge und Ohr waren bei der Antipyrin-Therapie im Vergleich zur Therapie mit Chinin seltener. Eine Amaurose (Blindheit) konnte in „sehr seltenen“ Fällen dokumentiert werden. Ebenso „selten“ waren Störungen des Gehörs.

Eine Reaktion, die nach Überzeugung Lewis „manche Ärzte“ dazu veranlasste, die Substanz wieder aus ihren Verordnungen zu nehmen war das Antipyrinfieber. Bei dieser Reaktion handelte es sich um einen mehr oder weniger ausgeprägten Schweißausbruch, der sich während der Fiebersenkung einstellte und über mehrere Stunden anhielt. Im Vergleich zum Chinin sollte diese Reaktion unter Antipyrin-Anwendung wesentlich ausgeprägter sein. Bei Patienten mit einem Erysipel trat diese Nebenwirkung in 25,9 % der Fälle ein, bei Lungenentzündung in 47,0 % der Fälle. Zudem kam es bei der Verabreichung von Antipyrin sowohl zu einer Hyperthermie mit Schüttelfrost, für die Lewin eine Wahrscheinlichkeit von 4,9 % angab, als auch zu einer Hypothermie, deren Auftreten nur mit „bisweilen“ angegeben wurde.²²¹

Die für Lewin „unangenehmsten und unter Umständen folgenschwersten Nebenwirkungen“²²² waren die unerwünschten Reaktionen am Herzen. Alle bis dahin aufgetretenen Todesfälle schrieben die Ärzte dieser unerwünschten Reaktionen des Antipyrins zu. Er referenzierte aber nur auf zwei Quellen, eine davon aus England die andere aus Österreich. Besonders Kinder konnten nach der Applikation einen mehr oder weniger ausgeprägten Kreislauf-Kollaps, teilweise mit Zyanose-ähnlichen Symptomen bekommen.

Lewin beschrieb, dass „mehrfach“, „benommen sein des Kopfes, leichter Stupor, eine geringere Somnolenz sowie Schläffheit und allgemeine Apathie“ beobachtet wurden. „Seltener“ traten Schlafsucht sowie tiefer Stupor auf. Weiterhin sollte die Antipyrin-Einnahme vereinzelt dafür verantwortlich sein, dass Schmerz-Empfindungen, vor allem am Kopf und Brust aber auch am ganzen Körper auftraten. Weiter lagen Berichte über „ganz vereinzelter“ „Zittern der Hände [...] allgemeines Unwohlsein und Schwäche“ vor.²²³

Einen möglichen Hinweis auf eine bisher wenig bekannte Nebenwirkung sah Lewin in zwei Berichten, nach denen die Patienten kurz nach der Einnahme von Antipyrin Konvulsionen erlitten hatten. Da die Patienten verstarben, wurden allerdings keine Untersuchungen durchgeführt, die den Zusammenhang zwischen dem Auftreten der „unangenehmen“ Nebenwirkung und der Arzneimittel-Einnahme bewiesen. Lewin wies in diesem Zusammenhang allgemein darauf hin, dass

²²¹ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 532.

²²² L. LEWIN (1893), S. 534.

²²³ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 535.

die Variabilität von Nebenwirkungen nach Einnahme von Arzneimitteln zu hoch sei, als dass sich „im Verlaufe mehrjähriger Anwendung des Mittels eine Wiederholung derselben vorhersagen liese“²²⁴ und zweifelte die Nachweisbarkeit einer „Antipyrinepilepsie“²²⁵ an, da nur von einem Fall berichtet wurde. In der Auftrittswahrscheinlichkeit gleich häufig trat bei einem unter 27 an Erysipel erkrankten Patienten ein Delirium auf.

Lewin hielt es für unnötig gegen die Nebenwirkungen des Antipyrins „therapeutische Massnahmen“ zu ergreifen. In Ausnahmefällen konnten für Kollaps, Schweißausbrüche und die Hautexantheme symptomatische Behandlungen vorgenommen werden. So sollten Kollapse mit warmen Einwicklungen, Frottierungen, reizenden Klistieren oder Analeptika, behandelt werden. Bei starken Schweißausbrüchen konnten Agaricin (Lärchenschwamm) oder Atropin verabreicht werden. Die Anwendung dieser beiden Stoffe war aber, so Lewin, risikoreicher als die Nebenwirkungen, weswegen von einer Anwendung eher abgesehen werden sollte. Genauso zurückhaltend sollten die Hautexantheme mit dem dafür empfohlenen Atropin behandelt werden, da sich die Ausschläge von alleine wieder zurückbildeten.

In der 3. Auflage seines Werkes „Über die Nebenwirkung der Arzneimittel“ aus dem Jahr 1899 präzisierte Lewin wenige Aussagen über Nebenwirkungs-Diagnosen und Einschätzungen zu Häufigkeiten aus der zweiten Auflage von 1893. Die meisten Passagen blieben unverändert.

²²⁴ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 536.

²²⁵ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 536.

3.6.2 Lyman Frederick Kebler

Unter der Federführung des amerikanischen Arztes Lyman F. Kebler (1863-1955)²²⁶ veröffentlichte das „United States Department of Agriculture“ 1909 eine Untersuchung zu schädlichen Effekten von Acetanilid, Antipyrin und Phenacetin. In der Einleitung des Berichtes führte Kebler aus, dass diese Substanzen zunächst nur von den Ärzten und hauptsächlich zur Fiebersenkung eingesetzt würden. In der ärztlich nicht kontrollierten Selbstmedikation allerdings fanden die Wirkstoffe im Laufe der Zeit verstärkten Einsatz als Schmerzmittel, was dazu führte, dass der Absatz der Stoffe stark anstieg. Diese Konstellation machte Kebler für vermehrte Nebenwirkungsberichte verantwortlich. Um zu klären, welche Gefahren tatsächlich von ihnen ausgingen und welche Substanz für die praktische Anwendung am geeignetsten erschien, beschlossen die Wissenschaftler und Politiker des „United States Department of Agriculture“ eine schriftliche Umfrage unter einer Auswahl amerikanischer Ärzte durchzuführen. Dafür schickte die Behörde einen Fragebogen an 925 Ärzte,²²⁷ der von 400 Ärzten beantwortet und zurückgeschickt wurde. Um das Auswertungsmaterial zu komplettieren, werteten die Wissenschaftler zusätzlich zwischen 1884 bis 1907 erschienene Fachliteratur aus.



Abb 13: Lyman F. Kebler

²²⁶ Kebler wurde am 8. Juni 1863 in Lodi Township geboren. Nach der High School in Ypsilanti besuchte er bis 1890 das College of Pharmacy der Universität Michigan. Kebler studierte in Anschluss an die Schule Chemie. Er absolvierte 1891 den Bachelor Abschluss ein Jahr später folgte der Masterabschluss. 1893 arbeitete Kebler für den Großhändler Smith, Kline & French Co. in Philadelphia. Er richtete dort eine Chemisch-Analytische-Abteilung ein. Ihre Aufgabe war die Entwicklung von Methoden zum Aufdecken von Arzneimittel- und Nahrungsmittel-Fälschungen. Zeitgleich studierte er am Jefferson Medical College und anschließend an der Temple Universität Medizin. 1894 trat Kebler der American Public Health Association bei. Hier arbeitete er an der Erstellung von analytischen Standards in der USP. 1902 leitete Kebler das U.S. Drug Laboratory. Die dort erarbeiteten Methoden zur Aufdeckung von Arzneimittelfälschungen und Verunreinigungen, flossen in das 1906 erlassene „Pure Food and Drug“ Gesetz ein. Von 1910 bis 1920 wählte man ihn in das USP Committee of Revision. Zwischen 1920 bis 1930 war er als Convention Secretary tätig. Lyman Frederick Kebler verstarb am 4. März 1955 im Alter von 91 Jahren in Washington. Vgl. D.B. WORTHEN (2010), S. 429–432. Bild aus gleicher Quelle.

²²⁷ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 8.

Mit 18 Fragen an die Ärzte²²⁸ sollten Informationen zum Indikationsgebiet und dem Patientenkollektiv, der Häufigkeit der Anwendung, Dosierungen, zu beobachteten unerwünschten Wirkungen, zur möglichen missbräuchlichen Anwendung, zur persönlichen Einschätzung der Sicherheit sowie kurze charakteristische Kasuisten, gesammelt werden.

Die Antworten ergaben, dass das Hauptindikationsgebiet des Antipyrins in der Therapie fieberhafter Erkrankungen lag. Außerdem fand es Verwendung bei Kopfschmerzen und allgemeinen Schmerzzuständen.²²⁹ Von den 400 befragten Ärzten gaben neun einen häufigen, elf einen mäßigen, 51 einen gelegentlichen und 99 einen seltenen Gebrauch an. Acht Ärzte wandten Antipyrin nur extern an, 14 ausschließlich bei Keuchhusten. 208 Ärzte verordneten Antipyrin nie. Damit hatten lediglich 192 der befragten Ärzte Antipyrin in ihren Verordnungen. Viel häufiger mit 306 Verschreibern kam das Phenacetin und mit 288 das Acetanilid zur Anwendung. Den Grund für die vermehrten Phenacetin-Verordnungen sah Kebler darin, dass die Ärzte glaubten, mit dieser Substanz den Patienten ein geringeres Risiko auszusetzen.²³⁰

Die 192 Ärzte, die Antipyrin verschrieben, empfahlen zu 72,6 % weniger als 5 grain (324 mg), zu 44 % zwischen 10 (ca. 648 mg) und 5 grain und nur zu 15,3 % mehr als 10 grain.²³¹ Ab einer Dosierung von 10 grains (1 gr = 64,8 mg) traten mit einer Häufigkeit von 89,7 % der Fälle Nebenwirkungen auf.²³² In dem von den Ärzten berichteten Zeitraum über 22 Jahre waren Nebenwirkungen an insgesamt 105 Patienten, 87 Erwachsenen und 18 Kindern dokumentiert.²³³ Als hauptsächliche Anwendungsart wählten die Mediziner die „innere Anwendung“. ²³⁴ Bei 79 Fäl-

²²⁸ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 9. Wortlaut der Fragen: 1. What extent do you use these drugs in your practice? 2. What dose do you ordinarily prescribed for adults? 3. Do you prescribe them more or less frequently than formally? Why? 4. What is your opinion with regards to the relative safety of these three drugs? 5. Have you observed instances of acute or chronic poisoning cyanosis caused by these drugs? How many of each? 6. In what form was this a drug administered? 7. About what dates did the poisoning occur? 8. Where the patients adults or children? 9. For what ailment was the drug taken? 10. Was it ordered by a physician? 11. Was it used internally or externally? 12. Quantity taken? 13. Give a brief history of cases observed by you, omitting details? 14. Have you observed any cases of habitual use of any of these drugs or any preparations containing them? 15. In what form was the drug taken? 16. Where there any ill effects? Give a brief description. 17. Where there any protracted ill effects? 18. Give a brief clinical history of each case.

²²⁹ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 16.

²³⁰ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 10, S. 13.

²³¹ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 11.

²³² Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 18.

²³³ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 15.

²³⁴ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 16.

len war Antipyrin verschrieben worden, bei 26 Patienten wurde die Einnahme nur im Rahmen der Selbstmedikation verzeichnet.²³⁵

Bei 86 Fällen war die verabreichte Applikationsform das Pulver, in elf Fällen hatten die Ärzte eine Lösung verabreicht und nur einmal wurde Antipyrin in Tablettenform eingenommen.²³⁶ 69 Erwachsene zeigten nach der Einnahme eine, wie Kebler es nannte, akute Vergiftung, 14 bekamen eine Zyanose und vier starben nach der Einnahme von Antipyrin. Unter den Kindern konnten 17 akute nicht näher spezifizierte Vergiftungen, und ein Todesfall beobachtet werden.²³⁷ Missbräuchliche Anwendung wurde in sieben Fällen unterstellt. Hierbei stellte Kebler heraus, dass die Antworten seiner Kollegen keine Rückschlüsse zuließen, wogegen oder warum die Patienten die Substanz übermäßig genommen hatten. Im Vergleich zu Acetanilid mit 112 Meldungen und dem Phenacetin mit 17 Meldungen war Antipyrin in diesem Punkt aber das unkritischste Präparat.²³⁸ Die Nebenwirkungen stellte Kebler für alle drei untersuchten Substanzen zusammen, so dass eine Auswertung für Antipyrin alleine nicht möglich war. Er zitierte eine Arbeit der British Medical Association aus dem Jahr 1894, die ebenfalls die drei Wirkstoffe auf ihre Nebenwirkungen hin untersucht hatte.²³⁹ Die Association schrieb dem Antipyrin die folgenden Nebenwirkungen zu: Schwäche und Zittern, Kollaps/Synkope/Bewusstseinsstörungen/Mattigkeit, Dämpfung des Allgemeinbefindens, Herzschwäche und Herzrhythmusstörungen, Zyanose, bläuliche Hautverfärbung, Schweißausbrüche und Hitzewallungen, profuse Atmung, Kongestion der Lunge, Tod im Falle eines Rheumatischen Fiebers, zeitweiser Verlust der Sprache bei Vor Erkrankung durch eine Meningitis, einen Missbrauchsfall, Dyspnoe, Agitation, Salivation.

²³⁵ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 16.

²³⁶ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 15.

²³⁷ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 13.

²³⁸ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 19.

²³⁹ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 21. Wortlaut der Nebenwirkungen: Weakness and shakiness, Serious collapse in a case of typhoid fever, synkopal attack on one occasion, symptoms of collapse, enfeebling in its action, depressant, cardiac weakness and irregularity, great depression, great depression and exhaustion, alarming depression, cyanosis and dangerous cardiac depression, depressant on heart, Excessive sweating cyanosis and partial collapse, vasomotor pains, lividity, profuse perspiration, collapse and death in a case of rheumatic fever, tendency to collapse and to pneumonic congestion, alarming faintness in anemic individuals, languor and depression, weakening effect in 10 percent of cases, serious collapse in a case of typhoid, loss of speech, lasting 24 h in a case of commencing meningitis which subsequently proved fatal. A condition of mania from long-continued use of the drug, recovered from when drug was withheld, dyspnoe and much nervous excitement once out of many hundreds of cases, salivation with urticarial rash twice in same patient, dizziness and loss of power in leg.

In der Einschätzung der Ärzte, bezüglich der Sicherheit des Antipyrins, sprachen sich lediglich 5 % der Berichterstatter für diese Substanz aus.

Die Erkenntnisse aus den Umfragen ergänzte Kebler mit einer Auswertung über Veröffentlichungen zwischen 1884 bis 1907. Die ersten Veröffentlichungen waren überwiegend in deutscher, die späteren meist in englischer Sprache. Er fand 488 Nebenwirkungsfälle sowie zwei Todesfälle, dokumentiert von 299 Berichterstattern. Kebler fertigte eine tabellarische Aufstellung an, in der er den Jahren die Summe der Berichte gegenüberstellte. Daraus wurde ersichtlich, dass die Zahl der Meldungen kontinuierlich zurückging. Kebler folgerte, dass entweder die Antipyrin-Anwendungen insgesamt rückläufig waren, möglicherweise weil die Substanz mit strengerer Indikationsstellung eingesetzt wurde. Einen zusätzlichen Grund sah er darin, dass viele Indikationen im Laufe der Zeit weggefallen waren, da der Wirkstoff wider Erwarten keine Wirkung gezeigt hatte. Zusätzlich war ersichtlich, dass Nebenwirkungen beim Antipyrin unabhängig von der Dosierung auftraten, was zu besonderer Aufmerksamkeit Anlass gab. Wie Lewin teilte Kebler die Nebenwirkungen in einzelne Gruppen ein. Nach einer sehr kurzen Beschreibung der Symptome in der Gruppe gab Kebler nach Jahren geordnet bibliographisch die Literaturstellen zu den Nebenwirkungen wieder. Die meisten Berichte fand Kebler zu Reaktionen an der Haut. Er stellte unerwünschte Reaktionen wie Rötungen, Eruptionen, Schwellungen, Juckreize und Urticaria fest.²⁴⁰ Die Ausschläge konnten auf dem ganzen Körper, oder lediglich an einzelnen Körperteilen auftreten. Besonders häufig kamen sie im Gesicht um die Augen herum vor. Die damit einhergehenden Schwellungen des Gesichtes konnten so stark sein, dass es gänzlich entstellt war. In der zweiten Nebenwirkungsgruppe beschrieb Kebler verschiedene Reaktionen, die er unter dem Begriff „Collapses“ subsumierte. Abhängig von der Stärke der auftretenden Nebenwirkungen konnten blasse Haut, kalte Extremitäten, kalter Schweiß, schneller aber schwacher Puls, ängstlicher und zurückgezogener Ausdruck, beobachtet werden. In vielen Fällen wurden noch zusätzlich Anomalien zum Beispiel der Haut und des Verdauungstraktes beobachtet. Zyanosen traten lediglich in wenigen Fällen auf.²⁴¹

²⁴⁰ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 47.

²⁴¹ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 63f.

In der dritten Gruppe gab Kebler Berichte wieder, in denen die Patienten Erschöpfung zeigten, aber nicht kollabierten.²⁴²

Unerwünschte Reaktionen des Nervensystems teilte Kebler in die vierte Gruppe ein. Die Art der Nebenwirkungen variierten stark und umfassten kurzfristige Paralyse, Rastlosigkeit, Konvulsionen, Bewusstseinsstörungen, Taubheit, Kribbeln, Ameisenlaufen, Hör- und Sprachstörungen, psychische Erregung, übermäßiges Niesen, Schwindel, Delirium, Koma und Hysterie.²⁴³

Der fünften Gruppe ordnete Kebler Reaktionen an der Mundschleimhaut zu. Hier konnten Schwellungen, Brennen, Kribbeln, Blasen der Zunge und auf der Innenseite der Wangen oder des Zahnfleisches, mit anschließender Ulzeration festgestellt werden. In den meisten Fällen verheilten die Erscheinungen gut.²⁴⁴

Die sechste Gruppe umfasste die Reaktionen an den Augen. Hier konnten Einschränkungen bzw. kurzzeitiger Verlust der Sehfähigkeit, Entzündungen und Schwellungen der Augenlider, Tränenfluss, gesteigerte Lichtempfindlichkeit festgestellt werden. In vielen Fällen hatte es den Anschein, dass diese Reaktionen sehr schnell eintraten.²⁴⁵

Die letzte Nebenwirkungsgruppe umfasste alle Reaktionen am Urogenital-Trakt. Hier beobachteten die Autoren Albuminurie, Harnverhalt oder Inkontinenz, und Symptome einer Zystitis.²⁴⁶

Ohne auf die untersuchten Wirkstoffe im Einzelnen einzugehen kam Kebler schließlich zur Auffassung, dass alle drei Substanzen zu gefährlich für die praktische Therapie seien.

²⁴² Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 69.

²⁴³ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 73.

²⁴⁴ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 74.

²⁴⁵ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 76.

²⁴⁶ Vgl. L. F. KEBLER / P. MORGAN / P. RUPP (1909), S. 76.

3.6.3 Otto Seifert

Der Arzt Otto Seifert (1853-1933)²⁴⁷ veröffentlichte Anfang des 20. Jh. Arbeiten über „die Nebenwirkungen der modernen Arzneimittel“. Wie Lewin und Kebler analysierte auch Seifert retrospektiv in der Fachliteratur berichtete Vorfälle. In den Einleitungen der ersten Veröffentlichungen zu seinem späteren Buch, die in den Würzburger Abhandlungen für praktische Medizin 1901, 1905 und 1909 erschienen, schrieb Seifert, dass es sein Ziel sei, mit diesen Arbeiten dem praktischen Arzt einfache Bewertungen zu liefern, um „Wert oder Unwert“ einer Substanz darzulegen. Nach Ansicht Seiferts war die Menge an neuen Substanzen auf dem Markt derart unübersichtlich geworden, dass ein praktischer Arzt



Abb 14: Otto Seifert

nicht mehr in der Lage sei, die Fülle an Substanzen zu überblicken. Deswegen fanden auch, nach eigenen Angaben, seine kurz abgefassten Zusammenfassungen der veröffentlichten Risiken „freundliche Aufnahme“ bei seinen Kollegen.²⁴⁸ 1915 publizierte Seifert seine Arbeit erstmals in Buchform, um einer Bitte nach einem kompakten Nachschlagewerk zu entsprechen.²⁴⁹ Seiferts Darstellung folgte stets dem gleichen Schema. Er ordnete die Wirkstoffe nach Ihren Hauptindikationen, und resümierte nach einer knappen Beschreibung der Substanz die Nebenwirkun-

²⁴⁷ Otto Seifert wurde als Sohn eines Pfarrers in Bimbach in Unterfranken am 9. Dezember 1853 geboren. Er besuchte die Lateinschule in Winsbach und das Gymnasium in Ansbach, und studierte später in Würzburg und Erlangen Medizin. 1877 wurde Seifert promoviert. Zwei Jahre später ging er nach Wien, um sich in Rhino-Laryngologie, Otiatrie, und Dermatologie ausbilden zu lassen. Ab Mai 1879 arbeitete Seifert als niedergelassener Arzt in Sommershausen bei Würzburg. Ein Jahr später nahm er eine Stelle als Assistenzarzt am Juliusospital in Würzburg an. Hier erhielt er die Gelegenheit, Kurse in Laryngoskopie abzuhalten. Schon im Wintersemester 1881 hatte er 46 Hörer. 1883 habilitierte sich Seifert für Innere Medizin. Er bekam 1887 einen Lehrauftrag für Haut- und Geschlechtskrankheiten, wobei Seifert weiterhin Kurse in Rhino-Laryngologie abhielt. Im Mai 1905 wurde die Königliche Universitäts-Poliklinik speziell für Nasen und Kehlkopfkrankheiten eröffnet. Am 16. September 1906 berief man Seifert zum außerordentlichen Professor für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie für Nasen- und Kehlkopfkrankheiten. 1919 wurde Seifert auf Grund einer beidseitigen Ohrenerkrankung emeritiert, er verstarb 1933. Seifert veröffentlichte 87 Publikationen über Rhino-Laryngologie, außerdem betreute er 69 Dissertationen aus seiner Klinik und wirkte an Lehr- und Handbüchern mit. Vgl. J. L. PAGEL (1989), S. 1575.

Dank gilt Herrn Wilhelm Hörner, Universitätsbibliothek Würzburg, Landeskundliche Abteilung, der die Bild-Daten zur Verfügung stellte. (E-mail-Korrespondenz vom 10.8.2011). Das Bild stammt aus Würzburger Chronik, 6. Bd. 1933–1938, S. 32.

²⁴⁸ Vgl. O. SEIFERT (1915), S. III f.

²⁴⁹ Vgl. O. SEIFERT (1915), S. VII.

gen. Im Anschluss jeder unerwünschten Reaktion gab Seifert die gefunden Literaturstellen an, in denen die Nebenwirkungen beschrieben waren.

Für die Auswertung der Nebenwirkungen des Antipyrins konsultierte Seifert 220 Quellen sowohl aus Deutschland als auch aus anderen Ländern. Seifert beschrieb ein wesentlich breiteres Indikationsgebiet als der amerikanische Arzt Kebler. Neben der üblichen Indikation als Antipyretikum und Analgetikum erwähnte er z.B. Keuchhusten, Chorea, Angina, Harninkontinenz, bei Diabetes insipidus, Blutstillung bei Nasenbluten.²⁵⁰ Anders als Lewin und Kebler gliederte Seifert weniger streng nach Reaktionen am Magen-Darm-Trakt, Störungen des Allgemeinbefindens, anderweitigen Störungen und Nebenwirkungen der Haut. An manchen Stellen quantifizierte Seifert das Risiko und gab Einschätzungen zur Häufigkeit. So bei den „Nebenwirkungen auf der Haut und der Schleimhaut“ die nach Seiferts Annahmen „ungemein häufig“²⁵¹ seien. Die häufigsten Reaktionen waren demnach mit 42 Quellenangaben „universelle oder lokalisierte Erytheme“,²⁵² Mit 40 Quellen-Angaben waren ödematöse Schwellungen der Haut und Schleimhäute referenziert, was nach Seiferts Einschätzungen einer Häufigkeit von „des öfteren“²⁵³ entsprach. Antipyrin-Exantheme und Enantheme, die sich „in Form von Urticaria“ zeigten belegte Seifert mit 32 Quellen.

Die in der Anzahl der Quellen nächsthäufigste Reaktion war die „ulzero-membranöse Stomatitis“²⁵⁴, genauso viele Literaturberichte lagen für die Reaktion eines „scharlachähnlichen Exanthems“²⁵⁵ vor. Zusammen mit dieser Reaktion traten „manchmal“ unter Verweis von acht Quellen²⁵⁶ schwere Störungen des Allgemeinbefindens wie z.B. Schüttelfrost, Fieber, Erbrechen, Zyanose und Konvulsionen auf. Vergleichbar häufig mit 12 Literaturhinweisen konnte Seifert ein „masernähnliches Exanthem“ nachweisen. Andere Nebenwirkungen der Haut, für die Seifert in einer bis vier Quellen gefunden hatte, zitierte er weitgehend unkommentiert.²⁵⁷

²⁵⁰ Vgl. O. SEIFERT (1915), S. 4.

²⁵¹ Vgl. O. SEIFERT (1915), S. 5.

²⁵² Vgl. O. SEIFERT (1915), S. 5.

²⁵³ O. SEIFERT (1915), S. 7.

²⁵⁴ Vgl. O. SEIFERT (1915), S. 8.

²⁵⁵ Vgl. O. SEIFERT (1915), S. 6.

²⁵⁶ Vgl. O. SEIFERT (1915), S. 6.

²⁵⁷ Vgl. O. SEIFERT (1915), S. 6. Weniger häufig vorkommende Nebenwirkungen in der Literatur waren viermal ein papulöses Exanthem und Purpura, dreimal ein Erythema exsudativum multiforme, oberflächliche Gangrän und Beschreibungen für auffällige Pigmentierungen, zweimal ein vesikulo-bullöses Exanthem, und jeweils einmal Beschreibungen für ein ekzemartiges Exanthem, eine Miliaria alba, eine Miliaria ubra, eine dem Typhus exanthematicus ähnliches Exanthem, ein

In eine gesonderte Nebenwirkungs-Gruppe, ordnete Seifert die „hier und da“ vorkommende „konträre“ Wirkung wegen Wiederansteigen der Körpertemperatur nach der Antipyrin-Gabe ein.²⁵⁸ Seifert bezog sich hierzu auf acht Quellen. Nebenwirkungen des Zentralen Nervensystems, die von sechs Autoren berichtet wurden, wie z.B. Apathie, Bewusstseinsstörungen, Zittern ordnete Seifert ebenso in die Gruppe der anderweitigen Störungen ein. Fünf Autoren berichteten von Ohrensausen, drei von einer „konträren“ Wirkung und Herzstörungen. Jeweils zwei Quellen schilderten Albuminurie, Konvulsionen mit Exitus und epileptiforme Anfälle. Nebenwirkungen, die nur durch einen Autor Erwähnung fanden waren sehr breit gefächert. Neben einem referierten Todesfall lagen Seifert auch Berichte von verschiedenen Schmerzzuständen im Renal-System vor.

Unter Störungen des Allgemeinbefindens verstand Seifert ein abnormes Kältegefühl, starkes Schwitzen, Katarrhe der Augen und der Nase, Anschwellung der Parotis, Nasenbluten, Bronchialblutungen, Aphonie, Atemstörungen und Atemnot.

Den Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes ordnete Seifert die Symptome Übelkeit, Ekelgefühl und Erbrechen zu. Eine Stomatitis wurde von sechs Autoren berichtet. Andere Reaktionen, dargelegt in Einzelfall-Schilderungen berichteten von Schmerzempfindungen im Mund und Magen, Zahnverfärbungen und Salivation.

Eine zusammenfassende Aussage zur praktischen Anwendung von Antipyrin traf Seifert nicht.

bullöses Exanthem, ein schweres Arznei-Exanthem während Schwangerschaft, dessen Verlauf er ausführlicher darlegte, ein vakziniformes Exanthem, einen Pruritus, ein fixes Arzneiexanthem, eine von Zirkumskripte rote, zyanotisch oder dunkel gefärbte Flecken, ein zentrales Skotom und eine Quelle die Schwellungen der Augenlider, der Lippen, der Mundhöhlen-, Scheiden- und Mastdarmschleimhaut, Erythem an den Handrücken, kleinste bläschenförmige, Effloreszenzen an der Hornhaut beschreibt.

²⁵⁸ Vgl. O. SEIFERT (1915), S. 5f.

3.7 Tierversuche mit Antipyrin von 1884 bis 1900

Auch nach Markteinführung wurde Antipyrin in Tierversuchen geprüft. Gegenstand der Versuche waren Untersuchungen zu toxischen Eigenschaften, Aufklärung der fiebersenkenden Wirkung und vergleichende Untersuchung mit anderen Wirkstoffen.

3.7.1 Antipyrin (1884)

Der Mediziner Rudolf Demme (1836–1892) untersuchte das Antipyrin auf toxische Wirkungen am Herzen und am Nervensystem. Hierzu wurden in verschiedenen Dosierungen subkutane Injektionen in die hinteren Extremitäten des Frosches sowie Injektionen in Rücken und Bauchhaut des Kaninchens vorgenommen. Als Ergebnis konnten Herzlähmungen bei Dosen von 0,35 g im Frosch und 1,0 g im Kaninchen festgestellt werden. Weiterhin stellte man ab Dosen von 0,03 g im Frosch und 0,5 g im Kaninchen „reizende Einflüsse“ auf das Gehirn, das verlängerte Mark, das Rückenmark fest. Im Fortlauf gingen diese in Lähmungen, tetanische Muskelkrämpfe und Blutdrucksteigerungen über.

Die Diskussion der Ergebnisse erbrachte eine Einordnung des Antipyrins in die „Klasse der Protoplasmagifte“. Intramuskuläre Injektionen führten bei niedrigen Dosierungen zur Hemmung der Reizweiterleitung im Nervensystem, die schließlich zum Herzstillstand führten. Um die „Erregbarkeit des Herzens“ wieder herzustellen empfahl der Autor Coffein. Die Übertragung der Ergebnisse auf die Therapie am Menschen ergab eine klinische Überwachung höherer Dosen, maximale Dosierungen für Kindern unter einem Jahr von 0,2 g und 2,0 g bei Erwachsenen.²⁵⁹

3.7.2 Antipyrin (1890)

1890 führte der Arzt R. Gottlieb Untersuchungen an Tieren über die Wirkungen von fiebersenkenden Arzneimitteln durch. Die Tests erfolgten in zwei Schritten. Im ersten Schritt verabreichte Gottlieb Kaninchen in 16 Tests verschiedene Wirkstoffe wie Morphin und Antipyrin als Monosubstanz oder in Kombination. Um bei den Tieren eine fieberhaft erhöhte Körpertemperatur aus-

²⁵⁹ Vgl. R. DEMME (1884), S. 666–668.

zulösen, wurde ein sogenannter „Gehirnstich“²⁶⁰ durchgeführt. Die dokumentierten Temperaturverläufe wurden graphisch dargestellt.

Im zweiten Schritt der Untersuchung wurden in 15 Tests nach Verabreichung des Antipyrins die Senkung der Körpertemperatur bei „erhöhter Außentemperatur“ ermittelt. Unabhängig vom Auslöser der Temperaturerhöhung konnte mit Antipyrin oder auch Morphin das künstlich erzeugte Fieber gesenkt werden. Gottlieb folgerte aus den Ergebnissen eine dämpfende Reaktionen der Wirkstoffe „auf jene im Gehirn liegende Nervengebiete“, die für die Temperaturerhöhung verantwortlich waren. Als weiteren Effekt vermutete Gottlieb eine Reduktion des Stoffwechsels. Als zweites Ergebnis konnten temperaturstabilisierende Eigenschaften bei Außentemperaturen von 31–32 °C mit 0,01 g – 0,02 g Morphin oder 0,5 g Antipyrin festgestellt werden. Als Begründung wurde eine Verminderung der Wärmeproduktion der Tiere angegeben.

3.7.3 Antipyrin (1891)

1891 versuchte R. Gottlieb seine Ergebnisse über die fiebersenkende Wirkung zu präzisieren. Diesmal führte er eine kalorimetrische Messung der Wärmeabgabe fiebernder Kaninchen nach Verabreichung von Antipyrin und Chinin durch. Wiederum nutzte Gottlieb als Auslöser für eine Körpertemperaturerhöhung den „Gehirnstich“. Nach Applikation von 0,5 g Antipyrin konnte für zwei Stunden eine Erhöhung der Wärmeabgabe um 10–20% festgestellt werden. Gottlieb schlussfolgerte, dass die Körpertemperatur durch die gestiegene Wärmeabgabe an die Umgebung, gesenkt wurde.

Mit diesen Ergebnissen meinte Gottlieb den Wirkungsmechanismus der Fiebersenkung durch Antipyrin erklären zu können. Seiner Ansicht nach bewirke Antipyrin eine forcierte Ableitung „übergroße Wärmemengen aus dem Organismus“ in die Umgebung des Patienten.²⁶¹

3.7.4 Antipyrin (1900)

In einer Studie der medizinischen Poliklinik und dem physiologischen Institut in Jena untersuch-

²⁶⁰ Vgl. R. GOTTLIEB (1890), S. 424. Beim sog. Gehirnstich nach Tscheschichin wird die Verbindung zwischen der Varolsbrücke (Teil des Gehirns, zwischen verlängertem Mark und Gehirnschenkeln) und dem verlängerten Rückenmark durchtrennt, wodurch eine künstliche Erhöhung der Körpertemperatur eintritt.

²⁶¹ Vgl. R. GOTTLIEB (1891).

te der Arzt Stühlinger die bekannten antipyretischen Wirkungen von Antipyrin und Chinin auf den Wärmehaushalt gesunder und kranker Kaninchen sowie Meerschweinchen. Ziel war es, exakt die „Größe der Wärmeabgabe“ zu bestimmen. Die Untersuchung erbrachte keine Erklärung der Fieberentstehung, stellte aber eine vergleichbare Wirkung von Chinin und Antipyrin fest. Bei kranken Tieren stellte Stühlinger eine schnellere und stärkere Körpertemperatursenkung nach Applikation von Antipyrin fest. Eine abschließende Beurteilung des Wirkmechanismus wollte Stühlinger aber nicht geben. Seiner Ansicht mussten, um den Mechanismus der Fieberentstehung aufklären zu können, noch weitere Versuche an Patienten erfolgen.²⁶²

²⁶² Vgl. STÜHLINGER (1900).

3.8 Exkurs: Antipyrin in Lehrbüchern 1890 bis 1920

Nachdem in den ersten Jahren nach Einführung des Antipyrins dessen Vor- und Nachteile in der Original- und Sekundärliteratur exzessiv diskutiert wurden, schien es interessant zu verfolgen, welche dieser Erkenntnisse in die gängigen Lehrbücher Einzug fanden.

Übereinstimmend lässt sich festhalten, dass das in den Lehrbüchern angegebene Hauptindikationsgebiet die Antipyrese war. Nach Angaben der Autoren war Antipyrin zur Fiebersenkung ab einer Dosierung von einem Gramm, mit Ausnahme der Malaria²⁶³, stets²⁶⁴ zu empfehlen. Fest stand, dass Antipyrin nur symptomatisch wirkte und keine ursächliche heilende Wirkung hatte.²⁶⁵ Das Nebenindikationsgebiet war die Analgesie²⁶⁶ z.B. im Indikationsgebiet Rheuma, Kopfschmerzen oder Neuralgien. Schwarz' Repetitorium der Arzneimittellehre führte zusätzliche Indikationen wie Behandlung von Geburtsschmerzen oder Diabetes mellitus auf.²⁶⁷ Waren noch Ende des 19. Jh. Initial-Dosierungen von 1 g empfohlen, so reduzierte sich die Startdosis Anfang des 20. Jh. auf 0,5–0,7 g. Damit wollte man das Risiko einer unerwünschten Reaktion minimieren.²⁶⁸

Während Ende des 19. Jh. die Nebenwirkungen des Antipyrins noch mit Chinin oder Salicylaten verglichen wurden,²⁶⁹ und hier ein günstigeres Nebenwirkungsprofil festgestellt wurde, verglichen die Autoren gut 20 Jahre später das Antipyrin mit anderen synthetischen Substanzen wie z.B. dem Phenacetin.²⁷⁰ Als bekannteste Nebenwirkungen wurden unerwünschte Reaktionen der Haut sowie Schweißausbrüche genannt,²⁷¹ wobei deren Gefährlichkeit bis Anfang des 20. Jh.

²⁶³ Vgl. C. BINZ (1886), S. 218; C. BINZ (1891), S. 222.

²⁶⁴ Vgl. H. NOTHNAGEL / M. ROSSBACH (1894), 687; R. KOBERT (1897), S. 229; sowie C. BINZ (1912), S. 252; sowie H. MEYER / R. GOTTLIEB (1920), S. 268f.

²⁶⁵ C. BINZ (1891), S. 222; H. NOTHNAGEL / M. ROSSBACH (1894), 687; H. MEYER / R. GOTTLIEB (1920), S. 268; sowie I. LIPOWSKI (1908), S. 44f.

²⁶⁶ Vgl. C. BINZ (1886), S. 219; C. BINZ (1891), S. 596; H. NOTHNAGEL / M. ROSSBACH (1894), 687; R. KOBERT (1897), S. 229; sowie A. SCHWARZ (1918), S. 192.

²⁶⁷ Vgl. A. SCHWARZ (1918), S. 192; sowie N.N.6 (1888), S. 893.

²⁶⁸ H. MEYER / R. GOTTLIEB (1920), S. 268.

²⁶⁹ Vgl. C. BINZ (1891), S. 222.

²⁷⁰ H. MEYER / R. GOTTLIEB (1910), S. 402.

²⁷¹ Vgl. C. BINZ (1886), S. 218; C. BINZ (1891), S. 222; H. NOTHNAGEL / M. ROSSBACH (1894), 687; R. KOBERT (1897), S. 229; H. MEYER / R. GOTTLIEB (1910), S. 402; A. SCHWARZ (1918), S. 192; sowie H. MEYER / R. GOTTLIEB (1920), S. 263.

kein hoher Stellenwert eingeräumt wurde.²⁷² Hautausschläge waren nach Arzneimittelgabe nichts Ungewöhnliches. Etwa die Hälfte aller verfügbaren Wirkstoffe konnte insbesondere bei prädisponierten, überempfindlichen Personen Hautausschläge verursachen. Außerdem erwuchsen aus diesen Reaktionen gewöhnlich keine besonderen Gefahren für den Patienten, so dass man keinen Handlungsbedarf sah.²⁷³ Weiterhin galten gastrointestinale Nebenwirkungen als literaturbekannt.²⁷⁴ Einzelfallschilderungen betrafen Hypo- oder Hyperthermie, Schüttelfrost²⁷⁵ oder epileptiforme Anfälle.²⁷⁶ Hermann Nothnagel (1841–1905) und Michael Joseph Rossbach (1842–1894) beschrieben nicht näher referenzierte Todesfälle bei bestehender Herzschwäche. Um das Auftreten von Nebenwirkungen zu reduzieren sollten hohe Dosierungen erst verabreicht werden, wenn niedrigere Dosierungen vertragen wurden.²⁷⁷

Die positiven Bewertungen der Fachzeitschriften finden sich, auch wenn nur sehr knapp gefasst ebenso in den deutschen Lehrbüchern wieder. Demnach galt Antipyrin als „vortrefflich wirkendes“²⁷⁸ Arzneimittel, dass „ungemein viel“²⁷⁹ angewendet wurde, da es in niedrigen Dosen „nur wenig giftig“ war.²⁸⁰

²⁷² Vgl. H. MEYER / R. GOTTLIEB (1910), S. 402.

²⁷³ Vgl. J. MOELLER / H. THOMS (1904), S. 727.

²⁷⁴ Vgl. H. NOTHNAGEL / M. ROSSBACH (1894), 687; C. BINZ (1912), S. 254, sowie A. SCHWARZ (1918), S. 192.

²⁷⁵ Vgl. C. BINZ (1891), S. 222; Vgl. C. BINZ (1891), S. 596; H. NOTHNAGEL / M. ROSSBACH (1894), 687; sowie C. BINZ (1912), S. 254.

²⁷⁶ R. GOTTLIEB (1920), S. 192.

²⁷⁷ Vgl. H. NOTHNAGEL / M. ROSSBACH (1894), 687.

²⁷⁸ H. NOTHNAGEL / M. ROSSBACH (1894), 687.

²⁷⁹ H. MEYER / R. GOTTLIEB (1910), S. 402.

²⁸⁰ Vgl. C. BINZ (1912), S. 254.

3.9 Frühe Nutzen-/Risikobewertung des Arzneistoffes Antipyrin

Wie Chloroform ist auch das Antipyrin ein früher Vertreter der vollsynthetischen Wirkstoffe, allerdings im Indikationsgebiet Antipyrese und Analgesie. Als konventionelle Vergleichssubstanz galt das Chinin. Zeitgleich befand sich Kairin, eine dem Chinin strukturell sehr ähnliche Substanz, auf dem Markt. Der Antipyrin-Entdecker Knorr selbst interessierte sich sehr für das Kairin und gab begründungslos an, dass es pharmakologisch interessanter sei als Antipyrin.²⁸¹ In der Anfangszeit wurde Antipyrin auch als ein Chinin-Derivat propagiert, obwohl es eine völlig andere chemische Struktur besitzt, die allerdings erst nach Markteinführung publiziert wurde. Es lässt sich anhand der ausgewerteten Literatur vermuten, dass die Veröffentlichung und Propagierung einer falschen Struktur bewusst geschehen sein könnte. Der Grund für die Vermutung ist, dass Knorr eine geeignete Synthese zur Darstellung von Pyrazolon zeitgleich mit dem später forciert propagierten Chinizidin zum Patent anmeldete. Ob die Firma Meister Lucius & Brüning in Frankfurt-Höchst mehrere Tonnen Wirkstoff synthetisieren konnte, ohne die korrekte Struktur des Antipyrins zu kennen, ist fraglich. Für die Deklaration des Antipyrins als Chinin-Derivat sprechen zudem weitere Gründe. Zum einen förderte dies es die Akzeptanz in der Ärzteschaft, da Chinin als Standard-Therapeutikum galt, und Kairin als synthetisches Chinin-Derivat bereits eine Leitsubstanz für neue synthetische Antipyretika war. Eine neue Substanz mit einer völlig unterschiedlichen Struktur hätte die Fachwelt eher zur Skepsis angeregt und mutmaßlich die Einführung erschwert. Zum anderen war es mit der falschen Information möglich, konkurrierende Firmen, die ebenfalls an Antipyrin Interesse hatten, bei der Suche nach einer geeigneten Synthese in die Irre zu führen. Zwar geht Brune 1986 auf die Namensgebung von Antipyrin sowie andeutungsweise auf dessen chemische Struktur ein, dennoch gibt er keine Auskunft darüber, welche Synthese-Schritte Meister Lucius & Brüning letztendlich nutzten, um Antipyrin im industriellen Maßstab herzustellen. Die Angaben der damaligen Schmelzpunkte der applizierten Substanzen decken sich mit den modernen Angaben zu Phenazon, so dass die ersten klinischen Prüfungen tatsächlich mit Phenazon durchgeführt worden seien dürften. Da das Archiv der Firma Sanofi als Rechtsnachfolger der Hoechst AG zur Zeit eine pharmaziehistorische Auswertung von Archivalien nicht ermöglicht, kann die Fragestellung der bewussten Irreführung oder tatsächlichen Unwissenheit über die Struktur leider zurzeit nicht geklärt werden.

²⁸¹ Vgl. K. BRUNE (1986), S. 20.

Unabhängig davon lagen die Vorteile des Antipyrins gegenüber konventionellen Methoden wie stundenlang dauernden, kühlen Bädern, Chinin- oder Kairin-Anwendungen auf der Hand. Antipyrin zeigte bereits bei relativ geringen Dosierungen eine lang anhaltende und verlässliche antipyretische Wirkung. Abweichend vom üblichen Dosierschema waren in Ausnahmesituationen auch höhere Dosierungen möglich. Diese Vorzüge zeichneten nach der damaligen Auffassung der Therapeuten einen brauchbaren Wirkstoff aus. Im Vergleich zu dem nur kurz wirkenden Kairin, lag ein weiterer Vorteil des Antipyrins in seiner langsamen, allmählichen eintretenden sowie der zum Ende nur langsam nachlassenden Wirkung. Außerdem trat das vom Kairin bekannte Phänomen des Fröstelns deutlich weniger auf und im Vergleich zum stark bitteren Chinin war Antipyrin geschmacksneutral. Auch wenn Antipyrin ebenfalls nur symptomatisch wirkte, stellten die Vorteile in der Fiebertherapie eine zuvor noch nie dagewesene Verbesserung dar und trugen zu einer geringeren Belastung und besseren Akzeptanz beim Patienten bei.

Neben dem praktischen Nutzen ermittelten die Wissenschaftler auch das Risiko der Therapie. So wurde Antipyrin bereits vor der kommerziellen Einführung über das Deutsche Reich verteilt von Ärzten getestet. Die Ergebnisse veröffentlichten Prüfarzte bereits 1884 und damit ein Jahr vor der Markteinführung in bekannten Fachjournalen. Auffällig dabei ist, dass nicht etwa die Klinikleiter Autoren der Veröffentlichungen waren, sondern deren Assistenzärzte. Die Ärzte gaben zwar die Anzahl ihrer Patienten an, machten jedoch zumeist keine zusammenfassenden Angaben, sondern stellten exemplarisch in Ihren Augen besonders charakteristische Fälle vor und verwiesen ggf. darauf, die beschriebene Reaktion mehrfach beobachtet zu haben. So wurde Antipyrin vor der Markteinführung an ca. 300 Patienten getestet, womit sehr häufig und häufig vorkommende Nebenwirkungen (Sehr häufig: $\geq 1/10$; Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) sicher nachgewiesen werden konnten. Dazu gehörten vor allem Reaktionen der Haut und des Unterhautzellgewebes, die noch in der aktuellen Fachinformation 2011 zu Phenazon als „Hautausschläge unterschiedlicher Art“ aufgeführt sind. Weiterhin waren Nebenwirkungen des Verdauungssystems bekannt, allergische Reaktionen und Nebenwirkungen, die von Überdosierungen herrührten.

Binnen eines Jahres war es möglich, viele Expertisen von Fachleuten zu erhalten. Die zahlreichen, schnell aufeinander folgenden Veröffentlichungen förderten mit ihren praktischen Hinweisen die Aufmerksamkeit für Antipyrin in der Fachwelt. Ungeklärt bleibt, ob die Hoechst Farbwerke vormals Meister Lucius & Brüning die Studien gezielt in Auftrag gaben, und die Assistenzärzte unzensuriert ihre Berichte veröffentlichen konnten oder ob etwa Berichte über negative

Erfahrungen zurückgehalten wurden. Es muss in dem Zusammenhang bemerkt werden, dass mit Sicherheit auch Marketing-Aspekte des Wirkstoffherstellers eine Rolle spielten. Den Farbwerken Höchst, als ein renommiertes Unternehmen, musste auch daran gelegen sein, eine therapeutisch wertvolle Substanz zu vermarkten, um nachhaltig Umsatz zu generieren. Somit musste ein berechtigtes Interesse bestanden haben, unbekannte Risiken der Therapie vor der Vermarktung aufzudecken.

Im Jahr 1887 hatten die Hoechster Farbwerke vormals Meister Lucius & Brüning ihre Jahresproduktion von 6 t auf 12 t verdoppelt. Bis dahin waren bereits 25 t Wirkstoff produziert,²⁸² was bei einer angenommenen durchschnittlichen Dosierung von 3,5 g/d und 10 Tage Therapiedauer kumulativ über 4 Jahre hinweg für ca. 700.000 Patienten reichte. Drei Jahre nach den ersten klinischen Studien erschien auch die erste Veröffentlichung über eine bemerkenswert schwere Hautreaktion. In diesem Jahr berichtete der jüdische Arzt Baruch Spitz (1854–1932) von Erscheinungen, die als Erstbeschreibung einer arzneimittelinduzierten Toxischen Epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom) gelten müssen.

Autoren wiesen darauf hin, dass die Aufklärung der Nebenwirkungen von Spezialisten weiter durchgeführt werden müsste, um den Erkenntnisgewinn über die Haupt- und Nebenwirkungen zu erweitern und zu präzisieren sowie den Bedeutung für die Praxis zu ermitteln. Um dies zu bewerkstelligen kamen erste Forderungen nach statistischer Auswertung auf.²⁸³ Ganz im Gegensatz zu den angelsächsischen Ländern blieb es im Deutschen Reich nur bei der Forderung.²⁸⁴ Eine zusammenfassende statistische Auswertung zu Antipyrin fand in Deutschland nicht statt. Stattdessen fertigte Louis Lewin 1893 in seinem Werk die Nebenwirkungen der Arzneimittel eine erste umfangreiche Zusammenfassung der in der Literatur gemeldeten Fälle an, die jedoch auf eine mathematische Auswertung verzichtete. Dies wäre auch damals noch unüblich gewesen. Antipyrin zeigte keine Nebenwirkungen, die einen tödlichen Ausgang nach sich zogen, die meisten Nebenwirkungen waren durch einfaches Aussetzen der Antipyrin-Gabe abwendbar.²⁸⁵

²⁸² Vgl. R. STOLZ (2012), S. 96.

²⁸³ Vgl. P. GUTTMANN (1884), S. 486.

²⁸⁴ Vgl. N.N.16 (1894), S. 858f.

²⁸⁵ Vgl. G. MAYER (1884), S. 469. Mayer brachte zum Ausdruck, dass bei der Auswahl neuer antipyretischer Substanzen großer Wert auf deren toxikologischen Effekte gelegt wurde. Keine Substanz durfte Reaktionen hervorrufen, die tödliche Folgen hatten. Wenn die Ungefährlichkeit der Substanz bewiesen war, begnügte man sich auch mit einer schwachen therapeutischen Wirkung.

Auch wenn Antipyrin keine heilende Wirkung besaß und nur symptomatisch wirkte, wurde die Substanz bei der Behandlung von Fieber schnell zum Mittel der Wahl. Anwendung fand es allerdings nur bei höheren Körpertemperaturen. So wurden Temperaturen unter 38,5 °C entweder gar nicht oder nur auf konventioneller Basis mit bekannten Methoden behandelt. Die Erforschung des Fiebers steckte zu der Zeit noch in den Anfängen. Die Ärzte gingen davon aus, dass der Körper eine moderat erhöhte Temperatur dringend benötigte, um sich selbst zu kurieren. Auch wenn es möglich war, mit Antipyrin Fieber auf ein physiologisches Niveau zu senken, war dies nicht erwünscht. Erst, als von dem Fieber eine Gefahr für den Patienten ausging, kam Antipyrin zum Einsatz.

Nachdem feststand, welchen Nutzen Antipyrin als fiebersenkendes Mittel hatte und die Nebenwirkungs-Risiken bekannt waren, gab es im wesentlichen zwei Aspekte, die gegenseitig abgewogen wurden, um die Anwendung am Menschen als Antipyretikum zu rechtfertigen. Zum einen war es das Risiko für den Patienten, das sich aus der Antipyrin-Therapie ergab und zum anderen das Risiko, das von der Erkrankung herrührte. In der Abwägung zwischen dem möglichen tödlichen Verlauf einer fieberhaften Erkrankung bei Nicht-Behandlung oder konventioneller Behandlung und dem möglichen Auftreten von unkritischen und einfach zu beseitigenden Nebenwirkungen war die Therapie mit Antipyrin leicht zu rechtfertigen.

Anhand der analysierten Literatur ist ersichtlich, dass die Ärzte bereits vor Markteinführung das Antipyrin sozusagen multizentrisch geprüft hatten. Diese und weitere Studien dienten als methodische Grundlage für die pharmakologische Erforschung von Antipyrin in der ärztlichen Praxis. Die Versuche folgten der medizinisch-wissenschaftlichen Zielsetzung, einen definierten praktischen Nutzen und die damit verbundenen Risiken aufzuklären, um schließlich zu einer Entscheidung zu gelangen, ob eine Anwendung am Menschen zu rechtfertigen war, oder ob das Nebenwirkungsrisiko den therapeutischen Erfolg konterkarierte. Damit sind auch beim Antipyrin erste Ansätze von Nutzen-Risiko-Bewertungen vorhanden, auch wenn statistische Auswertungen fehlen.

Übersicht zur Antipyrin-Produktion

Tbl 2: Übersicht über die Herstellung und die errechneten Verbräuche von Antipyrin pro Jahr²⁸⁶

Jahr	Antipyrin in kg	Tages-Verbrauch		Patienten		theor.UAW Prognose:
		kg/Tag	Gaben/Tag (3,5 g/d)	Anzahl der Patienten/ Jahr	Kummulativ pro Jahr	
1884	?	?	?	400	400	(häufig) 1:100
1885	5.932	16	4.643	169.486	169.886	(gelegentlich) 1:1.000 & (selten) 1:10.000
1886	6.441	18	5.042	184.029	353.914	(Sehr selten) 1:100.000
1887	12.130	33	9.495	346.571	700.486	
1888	30.379	83	23.780	867.971	1.568.457	
1889	37.067	102	29.015	1.059.057	2.627.514	
1890	51.346	141	40.193	1.467.029	4.094.543	
1891	41.747	114	32.679	1.192.771	5.287.314	
1892	39.600	108	30.998	1.131.429	6.418.743	
1893	31.192	85	24.416	891.200	7.309.943	
1894	30.128	83	23.584	860.800	8.170.743	
1895	34.124	93	26.712	974.971	9.145.714	

DDD	3,5 g/Tag	DDD: Defined daily dose	Variabel
	10 Tage	Treatment duration	Variabel
	35 g	Use per treatment	errechnet

In der zweiten Zeile der Tabelle sind die Mengen an hergestellten Wirkstoff pro Jahr aufgeführt. Mit der angenommenen Tagesdosis von 3,5 g Antipyrin lässt sich errechnen (Spalte: Gaben/Tag (3,5 g/d) wie viele Patienten pro Tag therapiert wurden. Bei einer Therapie-Dauer von ca. 10 Tagen errechnet sich die Anzahl der Patienten pro Jahr (Spalte: Anzahl der Patienten/Jahr). In der Kumulation der behandelten Patienten der einzelnen Jahre wird ersichtlich, dass im ersten Jahr genügend Patienten therapiert wurden, um häufig vorkommende, nach zwei Jahren gelegentliche und seltene und bereits nach drei Jahren sehr seltene Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

²⁸⁶ Nach R. STOLZ (2012).

4 Sulfonal

4.1 Einleitung

Schlafen ist ein lebensnotwendiger, natürlicher Vorgang, der dem Körper zur Regeneration dient. Das Wissen um die Wichtigkeit des Schlafes ist schon Texten der Antike zu entnehmen. In Berichten des Aristophanes (circa 444–387 v. Chr.) werden dem Schlaf sogar kurative Effekte zugeschrieben und zur Gesundung des Patienten die Methode des Heilschlafens geschildert.¹ Der physiologische Schlaf weist typische Schwankungen der Schlaftiefe auf, in denen das Gehirn im EEG zyklisch entweder eine hohe oder niedrige Aktivität zeigt. Die Phasen mit hoher Hirnaktivität werden als REM-Schlaf (Rapid Eye Movement Phase) oder paradoxer Schlaf bezeichnet. Charakteristisch sind schnelle Augenbewegungen, Träume, gesteigerter Muskeltonus und eine niedrige Weckschwelle. Die andere Phase wird als Non-REM Schlaf oder orthodoxer Schlaf bezeichnet. In dieser Phase reduziert sich die Gehirnaktivität, außerdem lässt der Muskeltonus stark nach. Die einzelnen Phasen werden pro Nacht vier- bis fünfmal durchschritten.² Die Schlafphasen dienen der Erholung und der Verarbeitung von Sinneseindrücken. Störungen sind auf Dauer sehr belastend und führen bei Betroffenen bisweilen zu dem Verlangen, durch Applikation von schlafherzeugenden Substanzen wieder zu einem erholsamen Schlaf zu finden.

Erste Schlafmittel, deren Hauptingredienzien vorwiegend aus pflanzlichen Zubereitungen z.B. von Solanaceen, Papaveraceen, oder Apiaceen bestanden, wiesen aber auch unerwünschte, z.B. halluzinogene Wirkungen auf.³ Außerdem führten narkotische Effekte wie sie z.B. der Schlafmohn bewirken kann, nicht unbedingt zu einem erholsamen Schlaf. Im Laufe des 19. Jh. kamen neue Substanzen auf den Markt, die weniger narkotisch wirkten und dem schlafgestörten Patienten einen qualitativ besseren Schlaf ermöglichen sollten. Eine der ersten war das Kaliumbromid, das 1826 durch den französischen

¹ Vgl. R. SCHMITZ (1998), S. 98.

² Vgl. G. THEWS / E. MUTSCHLER / P. VAUPEL (1999), S. 666f.

³ Vgl. R. SCHMITZ (1998), S. 409.

Apotheker Antoine Jérôme Balard (1802–1876) im Rahmen von Erforschungen der Halogene entdeckt wurde. Die Meinungen der Wissenschaftler über die Wirksamkeit und der Nebenwirkungen gingen bis Ende des 19. Jh. weit auseinander. Im Focus stand der Libido-Verlust aber auch der sogenannte Bromismus, der sich in Schmerzen, gastrointestinalen Problemen, Schleimhautirritationen oder unerwünschten Reaktionen des Nervensystem äußerte. Chloralhydrat, dass 1832 von Justus von Liebig (1803–1873) entwickelt wurde, brachte bereits eine deutliche Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten, da mit einer hypnotischen Wirkung nach Applikation fest gerechnet werden konnte. Die Wirksamkeit des Kaliumbromids galt hingegen als unsicher. Eingeführt wurde Chloralhydrat durch Oscar Liebreich (1839–1908) im Jahr 1867. Es fand nicht nur als Hypnotikum Anwendung, sondern auch als Sedierungsmittel in der Psychiatrie. Nachteile dieser Substanz waren neben dem Abhängigkeitspotential ihre Nebenwirkungen am Herz-Kreislauf-System sowie der bittere Geschmack. Hieraus ergaben sich Anwendungsbeschränkungen für die Therapie mit Chloralhydrat. 1838 beobachtete der Chemiker Hermann Christian von Fehling (1812–1885), dass Acetaldehyd cyclische Kondensationsprodukte ausbilden konnte. Die Wirkung dieses cyclischen Ethers mit der Bezeichnung Paraldehyd wurde erst 1883 durch den italienischen Arzt Vincenzo Cerverlo (1854–1919) bekannt. Zwar war dieses erste halogenfreie Schlafmittel in seinem Nebenwirkungsprofil relativ günstig, dennoch ließ sich auch hier ein Abhängigkeitspotenzial nachweisen. Zudem traten Acidosen, Leber- und Nierenschädigungen und Krämpfe auf. Erschwerend kam hinzu, dass die Substanz nicht leicht zu handhaben war. Sie war chemisch instabil und schmeckte stechend unangenehm, was nur schwer akzeptiert wurde. Drei Jahre später 1886 empfahl Oswald Schmiedeberg Urethan. Der Geschmack dieser Substanz war im Gegensatz um Paraldehyd deutlich besser, dafür war die hypnotische Wirkung schwach ausgeprägt. Dem gegenüber standen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen aber auch Knochenmarksveränderungen oder Lymphopenien. 1887 erwähnte Joseph von Mering (1849–1908) Amylenhydrat (2-Methyl-2-butanol) als Hypnotikum. Aber auch diese Substanz hatte Nebenwirkungen, wie rauchartige Zustände, lokale Reizungen, Schwindel, Kopfschmerzen und letztendlich auch

einen unangenehmen Geruch, was ihrer langfristigen Etablierung als Hypnotikum entgegenstand.⁴

In den 1880er-Jahren forschte der Apotheker und Chemiker Eugen Baumann (1846–1896) an schwefelhaltigen organischen Verbindungen. Ziel seiner Forschungsarbeiten war es, physiologische schwefelhaltige Substanzen zu synthetisieren und deren Rolle im Stoffwechsel zu erforschen.⁵ Durch die Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit aliphatischen Schwefel-Verbindungen gelang es Baumann, Sulfone herzustellen.⁶ Aufgrund vorangegangener erfolgreicher Forschungsarbeiten, die nicht zuletzt auch auf die Zusammenarbeit mit Universitätslaboratorien und Kliniken gründeten, bemühte sich die Firma Bayer bereits 1883 um eine Kooperation mit Baumann. Zusammen mit dem Professor für innere Medizin, Alfred Kast (1856–1903), nahm Bayer Baumann 1888 unter Vertrag.⁷

⁴ Vgl. K. GODER (1985), S. 18–37.

⁵ Vgl. B. BOKOR-BILLMANN (2012), S. 40f.

⁶ Vgl. K. MAYER (2010), S. 58; sowie B. BOKOR-BILLMANN (2012), S. 40.

⁷ Vgl. B. BOKOR-BILLMANN (2012), S. 35.

4.2 Die ersten Jahre mit Sulfonal: 1887 und 1888

Eine der ersten Veröffentlichungen über Sulfonal erschien am 16. April 1888. Darin beschreibt der Freiburger Mediziner Alfred Kast, dass Baumann im Rahmen seiner Forschungsarbeiten mit „Disulfonen“ im Sommer 1887 aus Ethylmercaptan mit Aceton eine neue Substanz synthetisiert habe, deren Formel er mit $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ angab. Einen Handelsnamen dafür gab es bis dahin noch nicht. Ohne eine Begründung für ihre Wahl anzugeben, nutzten Kast und Baumann diese Substanz für weitere pharmakologische Untersuchungen.⁸

In einem Versuch mit einem Hund, dem die geruch- und geschmacklose Substanz verabreicht wurde, stellen Baumann und Kast fest, dass die neue Substanz offensichtlich zunächst „ataktische“⁹ Bewegungen hervorrief und schließlich das Tier einschlafen ließ. Versuche mit größeren Hunden bestätigen diese Beobachtungen. Die Autoren vermuteten, dass der Angriffspunkt in der „grauen Rinde des Grosshirns“ liege. Vergleichbare Bewegungs-Muster waren von Tieren bekannt, bei denen versucht wurde Hirnteile zu entfernen, die für motorische Aufgaben verantwortlich waren. Zudem erinnerten die Bewegungen der Versuchstiere an den Gang „Berauschter oder Schlaftrunkener“.¹⁰ Daraus folgerten Kast und Baumann, dass die neue Substanz eine hypnotische Wirksamkeit habe. Nachdem sie in weiteren ausführlichen Versuchsreihen an Tieren keine toxischen Effekte beobachten konnten, gingen sie dazu über, die Substanz an Menschen zu erproben. Dafür testeten sie die Substanz zunächst an 20 gesunden kräftigen Männern mittleren Alters in Dosierungen von 2–4 g. Auch diese Versuche bestätigten die hypnotische Wirkung der Substanz. Kast hob hervor, dass die Substanz lediglich einen sedierenden Effekt auf die Probanden ausübte, bestehende Müdigkeit verstärkte, und der Schlaf nur in ruhiger geräuschloser Umgebung eintrat. Eine narkotisierende Wirkung konnte er nicht feststellen.

⁸ Vgl. A. KAST1 (1888), S. 309.

⁹ A. KAST1 (1888), S. 309.

¹⁰ A. KAST1 (1888), S. 310.

Im nächsten Schritt der Untersuchungen wurde die Substanz ab November 1887 an 30 Patienten verabreicht, die unter „nervöser“¹¹ Schlaflosigkeit litten und bereits vereinzelt ohne Erfolg mit konventionellen Mitteln wie Morphin, Paraldehyd oder Chloralhydrat therapiert worden waren. Auch bei diesem bis dahin therapieresistenten Patienten zeigte die neue Substanz eine hypnotische Wirkung. Die bis dahin insomnolenten Patienten konnten nach der Gabe schlafen oder bei starker psychischer Erregung zumindest beruhigt werden. Im Vergleich zu Chloralhydrat schätzten die Patienten insbesondere die Geruchs- und Geschmackslosigkeit der neuen Substanz.

Aus Tierversuchen waren keine schädlichen Wirkungen ableitbar. Auch bei den klinischen Tests traten keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen auf. Lediglich eine nicht näher spezifizierte Anzahl von Probanden berichtete über latente Müdigkeit am nächsten Tag, was Kast aber für unkritisch hielt. Die bekannten Nebenwirkungen der konventionellen Schlafmittel, wie unerwünschte Wirkungen auf Atmung, Blut, Puls, Blutdruck oder die Magenschleimhaut waren für Kast mit der neuen Substanz in durchschnittlichen Dosen von 2 g nicht festzustellen. Auch höhere Dosierungen von bis zu 6 g pro Tag schienen gut verträglich. Obwohl die Untersuchungen keinen Hinweis auf einen Wirkungsverlust bei längerer Anwendung ergaben, wollte Kast zu Gewöhnungseffekten noch keine Aussage treffen, da seiner Ansicht nach noch mehr Versuche durchgeführt werden mussten.¹²

Aufgrund seiner Beobachtungen kam Kast zum Schluss, dass mit der Substanz, für die es nach wie vor keinen Handelsnamen gab, „ein Mittel vorliegt welches in bestimmten [...] bezeichneten Fällen von Schlaflosigkeit mit nahezu unbedingtem Erfolge angewendet werden konnte“¹³, da in therapeutischen Dosierungen keine schädlichen Nebenwirkungen auftraten, und es sich damit um „eine für die ärztliche Therapie brauchbare Substanz handelte“.¹⁴

¹¹ A. KAST1 (1888), S. 310f.

¹² Vgl. A. KAST1 (1888), S. 311.

¹³ A. KAST1 (1888), S. 312.

¹⁴ A. KAST1 (1888), S. 311; Vgl. auch A. OTT (1888), S. 433. Die Erkenntnisse Kasts wurden wenig später am 9. Sept. 1888 sogar in Böhmen auf einem Vortrag, gehalten in Marienbad, dem Fachpublikum vorgestellt.

Zusammen mit dem Wirkstoffhersteller Farbenfabrik Fr. Bayer & Cie. in Elberfeld schlugen Baumann und Kast die Handelsbezeichnung „Sulfonal“ vor. Der Name Sulfonal sollte die chemisch-strukturellen Komponenten Schwefel und Acetal widerspiegeln.¹⁵

Ebenso wie Kast veröffentlichte der Assistenzarzt G. Rabbas seine therapeutischen Erkenntnisse über Sulfonal, die er in der Irrenanstalt zu Marburg erlangt hatte. Rabbas gab an, dass er Sulfonal von der Farbenfabrik von Fried. Bayer und Co. in Elberfeld für die klinische Prüfung zur Verfügung gestellt bekommen habe. Er applizierte Sulfonal im Winter 1887/1888 bei 27 psychisch kranken Patienten mit Depressionen, Angststörungen, suizidalen Neigungen, aber auch agitierten, gewalttätigen Probanden. Nach eigenen Angaben stellte Rabbas auch Kontrollversuche mit anderen Narkotika, wie Amylenhydrat, Paraldehyd, Urethan und Chloral an. Ziel seiner Untersuchung war es, die von Kast erwähnte schlafanstoßende und beruhigende Wirkung des Sulfonals zu testen, und zu prüfen, ob Sulfonal auch geeignet war, aufgeregte, schlaflose psychisch Kranke zu beruhigen.

Rabbas bestätigte die hypnotische und sedierende Wirkung des Sulfonals. Die Wirkung trat nach Dosen von 3–4 g nach einer halben, selten erst nach zwei Stunden ein und hielt für sechs bis acht Stunden an. Selbst am nächsten Tag war noch eine leichte hypnotische Wirkung zu verzeichnen. Schief der Patient ein, erweckte er nicht den Eindruck betäubt zu sein, sondern einen „vollkommen [...] normalen“ Schlaf zu haben. Eine Erhöhung der Dosis nach längerer Anwendung konnte Rabbas nicht feststellen.¹⁶ Die Applikation war wegen der Geruch- und Geschmacklosigkeit sehr einfach. Selbst die „aufgeregtesten Kranken“ „sträubten [...] sich so gut wie gar nicht“ gegen die Gabe des Mittels in einem mit Wasser gefüllten Weinglas.¹⁷ Außerdem hatte Sulfonal eine bessere Wirkung als Amylenhydrat und Paraldehyd, war aber nicht so schnell schlafanregend wie Chloralhydrat. Bis zu Dosierungen von 4 g waren keine Nebenwirkungen zu verzeichnen. Auch wiederholte Anwendungen führten zu keinen offensichtlichen Problemen. Abschließend kam Rabbas zur Bewertung, dass Sulfonal zu empfehlen sei.¹⁸

¹⁵ Vgl. B. FISCHER (1888), S. 235; sowie A. LANGGAARD / S. RABOW (1888), S. 237.

¹⁶ Vgl. G. RABBAS (1888), S. 332.

¹⁷ G. RABBAS (1888), S. 331.

¹⁸ Vgl. G. RABBAS (1888), S. 332.

In der zweiten Sitzung der „13. Wanderversammlung der Südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte“ am 10. Juni 1888, berichtete der Freiburger Arzt A. Cramer unter anderem über seine Erfahrungen mit der Wirkung des Sulfonals bei Geisteskranken. Seine Erkenntnisse zog Cramer aus Sulfonal-Therapien in der psychiatrischen Klinik Freiburg und auch wie Rabbas in der Marburger Irrenheilanstalt.¹⁹ Cramer bezog sich in der Summe auf 407 Sulfonal-Anwendungen an 48 Patienten. Cramer führte aus, dass seine Probanden nach der Sulfonal-Applikation in 92,4 % der Applikationen spätestens nach einer Stunde für mehrere Stunden schliefen. In 7,4 % der Anwendungen schliefen die Patienten weniger als fünf Stunden, was Cramer als negatives Ergebnis zählte. Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass bei sieben Patienten eine „auffallende Beruhigung“ nach Verabreichung von Sulfonal eintrat. Cramer wollte aber wegen der geringen Anzahl an Probanden für diese Beobachtung keine generellen Indikationsempfehlungen geben. Die Wirkung des Sulfonals hielt in vielen Fällen bis zum nächsten Tag an, so dass die krankhaften Angstzustände der Probanden auch dann noch „völlig in den Hintergrund gedrängt“ waren.²⁰ Als nachteilig erachtete Cramer allerdings, dass Patienten „hin und wieder“²¹ schläfrig wirkten, andere Nebenwirkungen stellte er nicht fest. In Bezug auf die Untersuchungen Kasts kam Cramer zu der Auffassung, dass „Sulfonal ein wichtiges Mittel für den psychiatrischen Arzneischatz“ darstelle, wobei das exakte Indikationsgebiet noch bestimmt werden solle.

In der anschließenden Diskussion bemerkte Kast, dass Sulfonal stets in Wasser gelöst verabreicht werden sollte. Dies würde wahrscheinlich die Resorption verbessern. Als Lösemittel eigneten sich nach Ansicht Kasts warme Getränke wie z.B. Kaffee oder Suppe. Sulfonal sollte zwei Stunden vor dem gewünschten Schlaf eingenommen werden. Als Zeitpunkt für die Verabreichung bot sich somit das Abendessen an.

Ein weiterer Diskussionspunkt nach dem Vortrag Cramers galt dem Abhängigkeitspotenzial, wie es vom Morphin und Cocain her bekannt war. Zwar musste Cramer bei ei-

¹⁹ Vgl. L. LAQUER / A. CRAMER (1888), S. 586. Es ist aus dem Bericht nicht ersichtlich, ob Cramer dieselben Probanden wie Rabbas für seine Untersuchungen anwarb oder sogar Ergebnisse von Rabbas übernahm.

²⁰ Vgl. L. LAQUER / A. CRAMER (1888), S. 586.

²¹ L. LAQUER / A. CRAMER (1888), S. 586.

ner Patientin die Dosierung um ein halbes Gramm erhöhen, doch ging er deswegen nicht von einer generellen Abhängigkeitsgefahr aus.

Eine letzte Anmerkung zum Risiko in der Anwendung von Sulfonal in der Praxis galt der Kombination von Opium und Sulfonal. Bei dieser Kombination waren noch nach 12 Stunden schwere motorische Störungen und Somnolenz zu beobachten.

Im Juni 1888 äußerte sich Prof. Dr. Ottomar Rosenbach (1851–1907), Primärarzt der medizinischen Abteilung des Hospitals zu Allerheiligen in Breslau allgemein über die Methodik der Prüfung von Schlafmitteln.²² Nach Rosenbachs Ansicht war es per se nicht sinnvoll die Anzahl der Schlafmittel zu vermehren. Für ihn war es wichtig, die Eigenschaften neuer Substanzen „so genau zu erforschen, dass auch die selten zu Tage tretenden Wirkungen nicht unberücksichtigt“ blieben. Mit der Erforschung des korrekten Indikationsgebietes einer neuen Substanz könne dem Arzt die Möglichkeit gegeben werden, für eine bestimmte Form einer Schlafstörung auch „nur ein bestimmtes Hypnoticum“ zu verordnen. So seien bessere Heilungserfolge zu erzielen. Bislang verordneten Ärzte oftmals „aufs Gerathewohl oder der Mode folgend ein beliebiges Schlafmittel“, das unter Umständen zu stark war. Damit lief die Therapie Gefahr, den beabsichtigten Zweck nicht zu erfüllen oder einen kurzzeitigen Erfolg mit einer „Reihe unangenehmer Neben- und Folgeerscheinungen erkaufte“ zu haben.

Um aber die exakte Indikation eines Schlafmittels im Rahmen klinischer Studien zu finden, müssten vor allem Fehlerquellen wie z.B. der Placebo-Effekt möglichst ausgeschlossen werden. Rosenbach wies insbesondere auf die Erwartungshaltung eines Probanden an den Wirkeffekt eines neuen Mittels hin, wenn er über die möglichen Wirkungen aufgeklärt war. Um diese Fehlerquelle auszuschließen schlug Rosenbach zwei Methoden vor. Die erste und seiner Meinung ideale Methode war die Verabreichung des Mittels ohne das Wissen der Versuchsperson. Für die zweite Methode sah Rosenbach das Einholen des Patienten-Einverständnisses unter Angabe der zu erwartenden Wirkung vor. Hierfür sollten allerdings sehr zuverlässige Probanden ausgewählt, auch Placebo-Gaben verabreicht, und Applikationszeitpunkte gewählt werden, an denen die Probanden normalerweise nicht schliefen.

²² Vgl. O. ROSENBACH (1888), S. 481f.

Diese Methodik Rosenbachs aufgreifend untersuchte der Assistenzarzt Heinrich Rosin die Wirkung des Sulfonals am Allerheiligen-Hospital in Breslau.

Die Untersuchungen führte Rosin an 82 Probanden sowie an freiwilligen Kollegen, Studenten und an sich selbst durch. Insgesamt bezog sich Rosin auf 138 Anwendungen. Damit die Probanden nicht auf Anhieb erkannten, ob sie Sulfonal oder ein Placebo verabreicht bekamen, wurde Sulfonal in Kapseln oder Tabletten gegeben. Für höhere Dosierungen wählte Rosin eine Lösung in alkoholischen Getränken wie etwa Wein. Rosin verabreichte zusätzlich, um die Wirkung des Sulfonals zu vergleichen, Morphin und in Einzelfällen auch Chloralhydrat. Als Versuchs-Dosen wählte er 1,0, 2,0, 3,0 und 4,0 Gramm.²³

Bei der Gruppe, die ein Gramm Sulfonal erhielt, konnte Rosin keine Unterschiede in der Wirkung zwischen Placebo und Verum feststellen. In beiden Fällen schliefen sechs Probanden gut, oder klagten darüber sich „taumelig zu fühlen“ oder über Emesis. Nur zwei Probanden schliefen nach der Applikation von Sulfonal ein, bei der Placebo-Gabe aber nicht.

Bessere Resultate erhielt Rosin mit einer Dosis von zwei Gramm. Unter dem Vorwand, ein Antirheumatikum oder ein Stomachicum nach der im Grunde guten Nachtruhe geben zu müssen, verabreichte Rosin Sulfonal, woraufhin die Patienten gegen ihre Gewohnheiten nochmals vormittags und auch über die Mittagszeit hinweg bis zu fünf Stunden zusätzlich schliefen. Probanden, die hingegen spazieren gingen, schliefen nicht ein. Eine Probandin, die ohne ihr Wissen Sulfonal verabreicht bekam, vermutete aufgrund der plötzlich aufkommenden Müdigkeit, man wolle sie für eine anstehende Operation sedieren. Da sie aber bis dahin keine Einwilligung gegeben hatte und auch nicht operiert werden wollte, hielt sie sich mit Mühe über die Nachmittagsstunden wach.

Dosierungen mit drei Gramm Sulfonal kamen vor allem bei Phthisikern zur Anwendung. Hierbei konnte Rosin beobachten, dass die nächtlichen Hustenreize gemildert wurden und die Patienten besser schliefen. Rosin vermutete, dass Sulfonal „reizstillende Wirkungen“ haben könnte. Wobei er gleichzeitig bemerkte, dass 0,01 g Morphin zusätzlich zum analgetischen Effekt eine bessere Wirkung bei Hustenanfällen habe.

²³ Vgl. H. ROSIN (1888), S. 499.

Nach Gaben von vier Gramm schliefen die Patienten sehr fest und sehr lange. Auch in der darauf folgenden Nacht war der Schlaf der Patienten immer noch tiefer als gewöhnlich. Ohne eine Methode der Bestimmung der Schlaftiefe anzugeben, gab Rosin an, dass der Schlaf der Patienten mit 4 g Sulfonal tiefer war als mit 0,02 g Morphin oder 2,0 g Chloral. Bei diesen Dosierungen traten allerdings Nebenwirkungen deutlich in Erscheinung. Alle Probanden klagten am nächsten Tag über ein „Gefühl von Taumel“²⁴, das bei niedrigeren Dosierungen von 2 bis 3 g nur bei einer „kleine(n) Zahl von Patienten“ kurze Zeit nach dem Erwachen festzustellen war. Sonst beobachtete Rosin bei seinen Versuchsreihen keine Nebenwirkungen. Selbst herzkrankte Patienten zeigten keine unerwünschten Reaktionen.

Zusammenfassend stellte Rosin fest, dass mit einem Gramm Sulfonal keine Wirkung feststellbar war, mit zwei Gramm die erwünschte Wirkung bereits eintrat und die Nebenwirkungen unwesentlich waren. Ab drei Gramm verstärkte sich die Schlafintensität, gleichzeitig nahm aber auch die Ausprägung der Nebenwirkungen zu. Dennoch blieb die Gefährlichkeit der Nebenwirkungen, selbst bei doppelter Dosierung, unkritisch. Die Wirkung des Sulfonals sei denjenigen von Morphin und Chloralhydrat ähnlich, aber mit geringeren Komplikationen verbunden.

Aufgrund seiner Untersuchung kam Rosin zum Ergebnis, das Sulfonal in Dosierungen von 2,0 g „in allen Fällen von uncomplicierter Schlaflosigkeit sehr zu empfehlen“ sei.²⁵

Im selben Monat veröffentlichte der Assistenzarzt Carl Oestreicher der Maison de Santé zu Schöneberg-Berlin seine Ergebnisse zur Sulfonal-Anwendung. Durch die Versuche und Empfehlungen Kasts und Rabbas aufmerksam geworden, testete er Sulfonal an 50 Patienten. Der Schwerpunkt mit 41 Indikations-Stellungen war Morphinismus, mit weitem Abstand gefolgt von Dementia senilis, Paranoia, Epilepsie, Manie und anderen. Sulfonal wurde in einem Weinglas mit Wasser suspendiert und verabreicht. In nicht näher ausgeführten Kontroll-Versuchen verglich Oestreicher die Sulfonal-Wirkungen mit den bekannten konventionellen Mitteln wie Chloral, Paraldehyd, Amylenhydrat und

²⁴ H. ROSIN (1888), S. 500.

²⁵ Vgl. H. ROSIN (1888), S. 501.

Morphin. Die Sulfonal-Dosierung lagen zwischen 1,5 und 3 g, wobei mit 1,5 g in der Regel keine Wirkung zu beobachten war.

Zwar war mit Sulfonal nicht immer die gewünschte beruhigende Wirkung zu erzielen und ebenso wenig wie die anderen konventionellen Substanzen konnte auch Sulfonal zum Entzug von Morphin benutzt werden. Dennoch konstatierte Oestreicher der Sulfonal-Therapie „wenigstens bei vorübergehendem Gebrauch“ ein positives Ergebnis, da es seinen Untersuchungen zufolge keine Nebenwirkungen hervorrief. Als besonders wertvoll für die Therapie erachtete Oestreicher die Geruch- und die Geschmacklosigkeit, da auch Geisteskranke das Sulfonal im Gegensatz zu Amylenhydrat und Paraldehyd bereitwillig einnahmen.²⁶

Im Juli 1888 publizierte James Fraenkel, Arzt an der Dr. Richter'schen „Privat-Irrenanstalt“ in Pankow eine kleine Studie mit 14 Probanden, die vorwiegend unter Psychosen und Schlaflosigkeit litten. Hierfür setzte er zunächst das Hypnotikum, auf das die Patienten bislang eingestellt waren, ab und applizierte Sulfonal erst, nachdem der Patient eine Nacht unruhig geschlafen hatte. So stellte Fraenkel sicher, dass sich der bislang benutzte Wirkstoff nicht mehr im Blut befand. Nach mehrmaligen Gaben setzte er Sulfonal wieder ab und begann erst mit der Fortsetzung der Therapie, als der Patient erneut unruhig schlief. Für seine Untersuchung applizierte er 100-mal Einzeldosen in Mengen von 2–3 g. Fraenkel verabreichte das Mittel als Pulver, als wässrige Suspension und in Tablettenform. Im Gegensatz zu seinen Kollegen bezog Fraenkel Sulfonal nicht von der Firma Bayer, sondern aus der Riedel'schen Fabrik.²⁷ Fraenkel bemerkte, dass Sulfonal von diesem Hersteller einen bis zu zwei Stunden lang anhaltenden unangenehmen Geschmack hinterließ. Als Effekt verweigerten Patienten die wiederholte Einnahme. Um die Substanz trotzdem für seine Untersuchungen zu nutzen, ließ Fraenkel sie in Wasser suspendiert einnehmen, wodurch der unangenehme Geschmack kaschiert

²⁶ Vgl. C. OESTREICHER (1888), S. 501f.

²⁷ Vgl. R. SCHMITZ (1998), S. 989f. 1827 begann Johann Daniel Riedel (1786–1843) in der Offizin der „Schweizer Apotheke zum schwarzen Adler“ in Berlin mit der Herstellung von Chinin. In der Folgezeit baute Riedel die Herstellung aus und ergänzte sie durch weitere Produkte. 1842 wurde der Apothekenbetrieb von der immer größer werdenden industriellen Fabrikation getrennt. Sein Sohn Gustav Riedel (1816–1886) übernahm die Leitung der Fabrik. Bis 1880 stieg die Anzahl der Beschäftigten auf 95. Um 1890 produzierte Riedel unter anderem auch synthetische Präparate wie Salipyrin, Antipyrin und Phenacetin.

wurde. Der Zeitpunkt des Wirkungseintritts schwankte sehr stark. Bei manchen Patienten trat der Effekt bereits nach einer Stunde ein, andere Patienten wiederum warteten Stunden auf die hypnotische Wirkung. Der mit Sulfonal erzeugte Schlaf war allerdings sehr ruhig und tief. Als Nebenwirkung stellte Fraenkel bei einer „Reihe von Patienten“ eine „auffallende und unangenehme [...] während des ganzen folgenden Tages [...] ausserordentliche Mattigkeit und Abgeschlagenheit“ sowie Benommenheit fest. Fraenkel fand die Häufigkeit dieser Nebenwirkung sehr bemerkenswert, da sie schon bei seinem kleinen Patienten-Kollektiv auftrat. Trotz dieser Widrigkeiten konnte Fraenkel in neun von 14 Fällen eine sehr gute oder sehr günstige Schlafwirkung feststellen.²⁸

Ebenso im Sommer 1888 äußerte sich der Arzt J. Schwalbe aus dem städtischen allgemeinen Krankenhaus Friedrichshain zur Einführung neuer Wirkstoffe. Er stellte heraus, dass die Ärzteschaft durchaus starkes Interesse an neuen Wirkstoffen habe, um ihre therapeutischen Möglichkeiten auszuweiten und zu verbessern. Dies treffe insbesondere auf das Indikationsgebiet der Narkotika und Hypnotika zu. Die chemische Industrie liefere in den vorangegangenen Jahren in „fast ununterbrochener Reihenfolge“ neue Wirkstoffe, von denen allerdings nur eine sehr geringe Anzahl eine weite Verbreitung fänden. Für die vielen neuen Wirkstoffe würden sich zwar „Lobredner, die ihnen das beste Zeugniß ausstellten“ finden lassen, allerdings verschwänden viele Wirkstoffe nach ihrer „ersten allgemeinen Prüfung“ wieder völlig aus dem Arzneischatz. Als Beispiel nannte er Cannabinon, Hypnon, Paraldehyd, Methylal, Uretan. Bis zu dem Zeitpunkt konnten nur das Morphinum und Chloralhydrat als „Panaceen“ bezeichnet werden, wobei auch diese Nebenwirkungen aufwiesen, die einer breiten Anwendung entgegenstünden. Als hauptsächliches Problem in der Anwendung dieser Mittel führte er die unerwünschte Wirkung am Herzen auf, so dass der Therapeut diese Substanzen mit der „grössten Vorsicht“ verwenden müsse.²⁹ Weiter führte Schwalbe aus, dass das nun neu entwickelte Amylenhydrat aller Wahrscheinlichkeit nach weniger Nebenwirkungen am Herzen verursache, und das gerade eingeführte Sulfonal noch deutlich bessere Resultate liefere. Schwalbe bezog sich auf die Veröffentlichungen von Kast und Rabbas, die keine Ne-

²⁸ Vgl. J. FRAENKEL (1888), S. 695.

²⁹ J. SCHWALBE (1888), S. 499.

benwirkungen auf das Herz festgestellt hatten. Um diese Ergebnisse nachzuvollziehen, untersuchte Schwalbe Sulfonal an 50 Patienten im Friedrichshainer Krankenhaus. 27 davon litten unter Schlaflosigkeit aufgrund einer Vorerkrankung wie z.B. Schmerzen oder Husten, 23 Patienten zeigten eine „nervöse Schlaflosigkeit“³⁰.

Schwalbe definierte drei Patienten-Gruppen. Zu der ersten zählte er die Patienten, bei denen Sulfonal wie gewünscht wirkte, zur zweiten Patienten, bei denen der Schlaf nach Sulfonal-Gabe unterbrochen oder nicht erholsam war. Die letzte Gruppe war für Therapieversager vorgesehen.³¹ Die Auswertung ergab, dass 33 von 50 Patienten nach Sulfonal-Gabe eine halbe bis drei Stunden geschlafen hatten. Die Erfolgsquote betrug also 66%. Schlecht schliefen 12 Patienten oder 24 % und ein mangelhaftes Ergebnis war bei fünf Männern zu verzeichnen. Für das Indikationsgebiet der nervösen Schlaflosigkeit konnte Schwalbe eine Erfolgsquote von 90,3%, feststellen für die übrigen eine von 44,4%.³²

Nebenwirkungen traten bei sechs Probanden oder in 12 % der Fälle auf. Schwalbe beobachtete Reaktionen wie Schwindel, Mattigkeit, „Eingenommenheit des Kopfes“, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, wobei Schwindel und Kopfschmerzen am häufigsten auftraten. Schwalbe bezeichnete die Nebenwirkungen als „unerheblich und vorübergehend“. Dennoch sah er die Möglichkeit, dass diese unerwünschten Wirkungen eine weitere Gabe konterkarieren könnten. Es traten indes keine schädlichen Effekte am Herzen, der Atmung und dem Puls oder der Körpertemperatur auf.³³

Abschließend kam Schwalbe zum Ergebnis, dass Sulfonal durchaus eine zufriedenstellende Wirkung habe. In den meisten Fällen konnte der „beabsichtige Zweck“ erreicht werden. Nur in einer „kleineren Anzahl“ von Probanden war die Wirkung wenig ausgeprägt, „in anderen Fällen“ war kein Effekt festzustellen.³⁴ In Dosierungen von 1–2 g bewirkte Sulfonal, sofern kein organisches Leiden vorhanden war, „in annehmbarer Promptheit“ Schlaf. Die beobachteten unerwünschten Wirkungen oder Folgeschäden

³⁰ J. SCHWALBE (1888), S. 502.

³¹ Vgl. J. SCHWALBE (1888), S. 502.

³² Vgl. J. SCHWALBE (1888), S. 503.

³³ Vgl. J. SCHWALBE (1888), S. 503.

³⁴ Vgl. J. SCHWALBE (1888), S. 500.

waren gering, weswegen der Anwendung bei „nervöser“ Schlaflosigkeit nichts entgegenstehe.³⁵

Drei Monate nach der ersten Veröffentlichung publizierte Kast erneut eine Arbeit über das Sulfonal. Hierin thematisierte er besonders die lang anhaltende Wirkung des Sulfonals. Er sah in diesem Punkt Klärungsbedarf, da aus den Veröffentlichungen und ihm zugetragenen privaten Mitteilungen mancher Kollegen ersichtlich war, dass diese Nebenwirkung in der Ärzteschaft kritisch gesehen wurde. Es kam vor, dass die Wirkung des Sulfonals erst nach 2–3 Stunden eintrat, aber über die ganze Nacht bis zum Morgen anhielt. Einerseits lag der allgemein geschätzte Nutzen des Sulfonals in der allmählich beginnenden und lang anhaltenden Wirkung, dennoch sollte sie nur für die Zeit der Schlafdauer anhalten. Zwar war es nach Kasts Ansicht für die Therapie Geisteskranker mitunter erwünscht, auch noch am folgenden Tag eine beruhigende Wirkung zu sehen, hingegen war dies für Patienten, die am nächsten Tag arbeiten wollten, ungünstig. Kast macht die schwere Wasserlöslichkeit sowie den langsamen Abbau im Körper für diesen Effekt verantwortlich.³⁶ Um das zu umgehen empfahl Kast fein gepulvertes Sulfonal in mindestens 200 mL warmen Tee oder Suppe zu lösen und zwischen 19 und 20 Uhr einzunehmen.³⁷ Mit der „wachsenden Erfahrung“ im Umgang mit Sulfonal würden unerwünscht lange Wirkungen zukünftig vermieden werden.

Im Juli 1888 erschien die erste Veröffentlichung einer bedrohlichen Nebenwirkung, die aber nur im zeitlichen Zusammenhang mit Sulfonal gesehen wurde. Der Arzt Schmey im schlesischen Beuthen berichtete von einem 61-jährigen Patienten, der an Arteriosklerose erkrankt war und wegen Angina-pectoris-Anfällen nachts nicht schlafen konnte. Diese Anfälle waren soweit kontrolliert, dass der Patient nur noch einen oder zwei Anfälle pro Tag erlitt. Gegen die Schlaflosigkeit verschrieb Schmey zunächst Amylenhydrat, was der Patient eigentlich gut vertrug. Da der Patient nach der Einnahme von Amylenhydrat aber über einen sehr langanhaltenden üblen Geschmack klagte, änderte Schmey die Medikation und verschrieb Sulfonal in einer Dosierung von 2 g. Schmey glaubte, dass Sulfonal wegen der von Kast propagierten Geschmack- und Geruchlosig-

³⁵ Vgl. J. SCHWALBE (1888), S. 504.

³⁶ Vgl. A. KAST2 (1888), S. 316.

³⁷ Vgl. A. KAST2 (1888), S. 318.

keit sowie der Unschädlichkeit für Herz und Kreislauf die geeignete Alternative sei. Nach der Einnahme von Sulfonal bekam der Patient sehr starke Angina-pectoris-Anfälle, die mit Amylnitrit-Inhalationen nur kurzfristig in den Griff zu bekommen waren. Zwei Stunden nach der Einnahme schlief der Patient für zwei Stunden, danach trat der nächste Anfall auf. In den darauf folgenden zwei Tagen folgten weitere Anfälle in ungewöhnlicher Stärke. Aufgrund dieses Vorfalles warnte Schmey davor, Sulfonal an Patienten mit Arteriosklerose und Angina pectoris zu verabreichen.³⁸

Kurz darauf griff der Berliner Arzt Georg Müller die Ausführungen Schmeys auf und führte aus, dass dessen Warnungen nicht gerechtfertigt seien. Erster Kritikpunkt war, dass es falsch sei aus einem einzelnen Fall eine allgemeingültige Regel abzuleiten. Zudem verwies er darauf, dass Angina-pectoris-Anfälle ohnehin unberechenbar seien. Nach Müllers Erfahrungen war es durchaus möglich, Sulfonal bei Arteriosklerose zu verabreichen. Müller führte einen Fall auf, bei der eine Patientin im Gegensatz zu konventionellen Mitteln mit Sulfonal einen sehr erholsamen Schlaf hatte.³⁹

Sulfonal wurde auch in Ungarn getestet. Der Primararzt J. Salgó untersuchte Hyoscin und Sulfonal an der „Landesirrenanstalt“ Budapest.⁴⁰ Hyoscin nahm in der Psychiatrie lange Zeit eine führende Rolle ein.⁴¹ Salgó, der die Wirkung des Hyoscins wegen seiner schnellen beruhigenden Wirkung bei tobsüchtigen Patienten, fehlender Akkumulation und leichten Applikation als „ausserordentlich günstig“ beurteilte, bewertete die Wirkung des Sulfonals verhaltener als seine deutschen Kollegen. Salgó nutzte nur die hypnotische Wirkung des Sulfonals. Zur Beruhigung agitierter Patienten benutze er das schnell wirkende Hyoscin. Als vorteilhaft gegenüber Chloralhydrat oder Paraldehyd bewertete aber auch er die Geruchs- und Geschmacklosigkeit des Sulfonals, was die Applikation wesentlich vereinfachte. Er verabreichte Dosierungen von 1–3 g in den Nahrungsmitteln der Probanden. Die Wirkung trat langsam bis zu einer Stunde nach der Einnahme ein und hielt in der Regel bis zu sechs Stunden an. Salgó stellte aber auch bei Paralytikern im fortgeschrittenen Stadium ein Ausbleiben der Wirkung fest.

³⁸ Vgl. SCHMEY (1888), S. 319.

³⁹ Vgl. G. MÜLLER (1888), S. 378f.

⁴⁰ Vgl. J. SALGÓ (1888), S. 745.

⁴¹ Vgl. H. MEHNER (1926), S. 220.

Slagó sah keine Nebenwirkungen, wobei er bemerkte, dass sein Patientenkollektiv sehr klein war. Abschließend bewertete er, dass Sulfonal „in vielen Fällen“ das bessere Therapeutikum als die konventionellen Schlafmittel Chloralhydrat oder Paraldehyd sei. Dennoch sei das Eintreten der Wirkung nicht sicher.

Im November 1888 veröffentlichte der Candidatus med. M. Matthes seine Erkenntnisse zur hypnotischen Wirkung des Sulfonals an der Klinik des Geheimrath v. Ziemssen in München. Eingangs bemerkte Matthes, dass zwar schon einige Veröffentlichungen vorlägen, aber trotzdem eine weitere „Vermehrung und Bestätigung derselben nicht ohne Werth“ sei. Das Patientenkollektiv umfasste 27 Probanden, an denen Matthes Sulfonal 99-mal anwandte. Die Indikationsgebiete umfassten: fünfmal Tuberkulose, je viermal Kreislaufstörungen und Apoplexie, je zweimal akute Infektionskrankheiten, rein nervöse Agrypnie (Schlaflosigkeit) und Neuralgien, und schließlich je einmal Meningitis, Paralysis progressiva, Cirrhosis hepatis, Tabes dorsalis, Delirium tremens, Anaemia perniciosa. Als Dosis wählte Matthes 1–2 g. Um den Einfluss des Sulfonals auf den Puls zu studieren applizierte Matthes auch Dosen bis 5 g.

Matthes bestätigte die Wirkung des Sulfonals als Hypnotikum. Von seinen 27 Probanden schliefen 21 nach der Gabe von Sulfonal mindestens sechs Stunden. Matthes errechnete daraus eine Erfolgsquote von 78%. Zusammen mit den Patienten, die zwar einschliefen, aber die sechs Stunden Schlafzeit nicht überschritten, kam Matthes sogar auf eine Erfolgsquote von 81,25 %. Erfolglos blieb die Sulfonal-Gabe in 18,75 % der Anwendungen.⁴² Matthes beobachtete, dass der Schlaf mit Sulfonal in der zweiten Nachthälfte sehr tief zu sein schien, wollte aber aufgrund des kleinen Patientenkollektivs diese Beobachtung lediglich mitteilen und keine allgemeine Regel daraus ableiten.⁴³ Ein Abhängigkeitspotenzial stellte Matthes nicht fest. Wie andere Prüfer hielt auch Matthes die Geruchs- und Geschmacklosigkeit der Substanz für bemerkenswert, wobei es allerdings Patienten gab, die einen leicht bitteren Geschmack empfanden.⁴⁴ Rosins Beobachtung zur antitussiven Wirkung bei Tuberkulose konnte Matthes nicht bestätigen. Auch wenn die Hustenreiz mildernde Wirkung ausblieb, vertrugen diese Patienten Sulfonal

⁴² Vgl. MATTHES (1888), S. 723f.

⁴³ Vgl. MATTHES (1888), S. 724.

⁴⁴ Vgl. MATTHES (1888), S. 726.

dennoch sehr gut. Die Beobachtungen Salgós, dass Sulfonal als Sedativum bei „Maniakalischen und Deliranten“ nicht wirkte, stellte auch Matthes fest und bestätigte die Annahme des Ungarn. Ebenfalls bestätigte Matthes die Angaben, dass Sulfonal keine negativen Wirkungen auf das Herz und Kreislaufsystem habe.

Unerwünschte Reaktionen stellte Matthes in 19,88 % der Anwendungen fest. Festzustellen waren die bereits bekannten Reaktionen wie die Müdigkeit am nächsten Tag. Neu waren Ohrensausen, Kopfschmerzen, heftiger Schwindel sowie Erbrechen in zwei Fällen. Die Reaktionen waren aber nicht gravierend und gingen im Laufe des Tages von alleine wieder zurück. Einzige besondere Auffälligkeit zeigte sich in einigen Harn-Untersuchungen, bei denen eine deutliche Grünfärbung festzustellen war. Nähere Untersuchungen stellte Matthes dazu nicht an.⁴⁵

Abschließend fasste Matthes seine Ergebnisse zusammen und kam zu dem Schluss, dass Sulfonal, ein „brauchbares“ Hypnotikum sei, auch wenn es nicht immer die gewünschte Wirkung hervorrief und langsam wirkte. Die auftretenden Nebenwirkungen seien in ihrer Ausprägung belanglos und zudem reversibel. Meist würde bei einer Reduktion der Sulfonal-Dosis auch das Auftreten von Nebenwirkungen verschwinden.

Im Oktober 1888 publizierte der österreichische Arzt Zerner eine Zusammenfassung der Erkenntnisse aus Publikationen zu Sulfonal, das als Hypnotikum bei der Therapie der Melancholie, bei hysterischen Seelenstörungen, progressiver Paralyse, Paranoia und Hebephrenie eingesetzt wurde. Hier sei die Substanz in 92 % der Fälle wirksam.⁴⁶ Uneinigkeit herrschte bei den Indikationen Manie und Delirium. Einige seiner Kollegen wollten keine therapeutischen Erfolge gesehen haben, andere wiederum gaben an, die Erregungszustände der Patienten mit Sulfonal mehr oder minder positiv zu beeinflussen.⁴⁷ Ähnliches war auch für die Therapie der Schlafstörungen bei Fieber und Tuberkulose festzuhalten.⁴⁸ Einigkeit herrschte allerdings über den besonderen Vorteil⁴⁹ der Geschmack- und Geruchlosigkeit des Sulfonals, jedoch nur von der Substanz, die von Bayer produziert wurde. Dieses Charakteristikum vereinfachte die Applikation und galt

⁴⁵ Vgl. MATTHES (1888), S. 724f.

⁴⁶ Vgl. T. ZERNER (1888), S. 1548.

⁴⁷ Vgl. T. ZERNER (1888), S. 1547.

⁴⁸ Vgl. T. ZERNER (1888), S. 1547.

⁴⁹ Vgl. T. ZERNER (1888), S. 1547.

als „wichtige Eigenschaft“, da die Patienten die Substanz entweder freiwillig einnahmen oder sie unbemerkt verabreicht werden konnte.⁵⁰ Sulfonal der Firma Riedel hingegen hatte einen bitteren Geschmack. Dieses erschwerte die praktische Anwendung und konnte die Aussagekraft von Studien beeinflussen, da so eine Verblindung der Arzneimittelgabe schwer möglich war.⁵¹ Die durchschnittliche Dosierung betrug zwei Gramm Sulfonal.⁵² Die Wirkung trat zwar nicht so schnell wie beim Chloralhydrat ein, dafür aber zeigte Sulfonal weniger Nebenwirkungen.⁵³ Damit war auch die Behauptung Kasts und Rabbas, Sulfonal sei völlig frei von Nebenwirkungen, überholt. Nach Auswertungen Zerners traten in 10–12% der Fälle Nebenwirkungen auf, darunter häufig verspäteter Wirkungseintritt, Schwindel, Kopfschmerzen, Ohrensausen, Taumeln.⁵⁴ Zudem traten insbesondere bei den Probanden, die Sulfonal der Firma Riedel erhalten hatten in 10–12% der Fälle Übelkeit, Durchfall und Erbrechen auf.⁵⁵ Ein Grund für die unerwünschten Reaktionen lag nach Angaben Zerners in der schweren Löslichkeit der Substanz. Hierdurch ließ sich der langsame Wirkungseintritt und die langanhaltende Wirkung erklären. Die Wissenschaftler vermuteten, dass noch ungelöstes Sulfonal erst zu einem späteren Zeitpunkt in Lösung ging und dann seine Wirkung entfaltete.⁵⁶ Zudem trat ein Fall eines Exanthems nach Sulfonal-Gabe auf, wobei Zerner den Zusammenhang zwischen der Gabe und dem Auftreten des Exanthems ohne nähere Begründung bezweifelte. Sollte sich die berichtete Nebenwirkung bewahrheiten, so sei sie die erste „unter den mehr als tausend Beobachtungen“. ⁵⁷ Nichtsdestotrotz waren alle berichteten Nebenwirkungen „von kurzer Dauer und niemals ernsthafter Natur“. ⁵⁸ Lebensgefährliche Nebenwirkungen wurden bis dahin nicht berichtet.⁵⁹

⁵⁰ Vgl. T. ZERNER (1888), S. 1514.

⁵¹ Vgl. T. ZERNER (1888), S. 1513.

⁵² Vgl. T. ZERNER (1888), S. 1546.

⁵³ Vgl. T. ZERNER (1888), S. 1548.

⁵⁴ Vgl. T. ZERNER (1888), S. 1546.

⁵⁵ Vgl. T. ZERNER (1888), S. 1515.

⁵⁶ Vgl. E. POULSSON (1891), S. 553f. Sulfonal wurde auch als Emulsion verabreicht.

⁵⁷ T. ZERNER (1888), S. 1515.

⁵⁸ T. ZERNER (1888), S. 1546.

⁵⁹ Vgl. T. ZERNER (1888), S. 1514.

Abschließend kam Zerner zum Ergebnis, dass aufgrund der ausgewerteten Literatur und seinen eigenen Erfahrungen Sulfonal „in der Mehrzahl der Fälle im Stande ist, das [...] Schlafbedürfniss anzuregen oder zu steigern und dort, wo es wirke, wegen seiner fast absoluten Unschädlichkeit [...] allen anderen Hypnoticis“⁶⁰ vorzuziehen sei.“

Im Dezember 1888 beschrieb der Kasseler Kreiswundarzt Schotten eine „unangenehme Nachwirkung“, die in direkten Zusammenhang mit einer vorangegangenen Sulfonal-Therapie gebracht wurde. Schotten, der in seiner Praxis Sulfonal bereits öfter verordnet hatte und bis dahin mit dem „Mittel“ zufrieden⁶¹ war, verordnete am 29. August 1888 einer 45-jährigen, gehbehinderten Frau das Schlafmittel. Die Patientin, eine „zarte, nervöse“ Frau, hatte zuvor ein Jahr lang jeden Abend Chloralhydrat eingenommen. Da ihr das Chloralhydrat mittlerweile „widerwärtig“ wurde verordnete Schotten ersatzweise 2,0 g Sulfonal (Bayer). Die Patientin nahm es in einer warmen Bouillonsuppe abends zu sich. Eine hypnotische Wirkung trat entgegen der Erwartung nicht in der gewünschten Weise ein. Dafür klagte die Patientin am nächsten Morgen über starke Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Die Sulfonal-Gabe wurde am nächsten Abend in gleicher Weise wiederholt, aber die Patientin konnte dennoch nicht schlafen. Daraufhin wurde am dritten Tag die Dosis auf 3 g erhöht, woraufhin sich „andauernder Schlaf“ einstellte. Am nächsten Tag erweckte die Patientin einen „Gesamteindruck eines gewaltig übermüdeten Menschen“⁶² was Schotten dazu veranlasste, Sulfonal abzusetzen. Dieser „besorgniserregende Eindruck“ blieb über vier Tage hinweg bestehen. Am vierten Tag entwickelte die Patientin ein Exanthem, das sich vom Kopf aus über den ganzen Körper ausbreitete. Es hatte Ähnlichkeiten mit Masern, wobei die roten linsengroßen Punkte teils zu größeren Flecken konfluieren und im Zentrum ein Knötchen ausbildeten. Die Schleimhäute zeigten keine Reaktionen. Die Patientin berichtete von Hitzegefühl und Brennen der Haut aber trotzdem von einem gleichzeitigen „befriedigenden Befinden“. Dieser Zustand hielt zwei Tage an. Ausgehend vom Zentrum verblassten die Flecken in den folgenden zwei Wochen. Den Ausschlag, den die Patientin erlitt, glich dem eines Antipyrin-Exanthems. Schotten schlussfolgerte, dass in Analogie zum Antipyrin-Exanthem so auch für das Sulfonal-Exanthem eine individuelle Prädisposition bestehen

⁶⁰ T. ZERNER (1888), S. 1547.

⁶¹ Vgl. SCHOTTEN (1888), S. 556.

⁶² Vgl. SCHOTTEN (1888), S. 555.

müsse. Die Schwester der Patientin hatte im Jahr davor ein Antipyrin-Exanthem erlitten, was Schotten dazu veranlasste, eine familiäre Disposition anzunehmen.

Obgleich diese Reaktion in der Literatur nun das zweite Mal publiziert war, war Schotten der Auffassung, dass Sulfonal mit seinen „vortrefflichen Eigenschaften wohl in der nächsten Zukunft von den Aerzten vielfach angewendet werden wird“. Gerade deswegen sei es aber unerlässlich alle „unerwünschte(n) Nebenwirkungen“ zu kennen.⁶³

⁶³ Vgl. SCHOTTEN (1888), S. 555. Zwei Jahre später veröffentlichte Schotten einen weiteren Fall eines Sulfonal-Exanthems.

4.3 Sulfonal 1889: Die Etablierung im Markt

Im Januar 1889 erschien die Dissertation von Max Matthes über Sulfonal. Darin führte er ausführlicher als in seinem Zeitschriftenaufsatz seine Ergebnisse aus. Eingangs schrieb er, dass für die Therapie der verschiedenen Arten von Schlafstörungen die Ärzte spezifisch wirkende Substanzen suchten, die „von unangenehmen Nebenwirkungen möglichst“ frei waren.⁶⁴ Bis zu dem Zeitpunkt war bereits eine Fülle neuer Wirkstoffe vorhanden. Neben den konventionellen Arzneimitteln wie Morphin und Chloralaldehyd, die vor allem betäubend wirkten und den Kreislauf negativ beeinflussten, nannte Matthes als weitere Substanzen Methylal, Hypnon, Urethan, Paraldehyd und Amylenhydrat. Von den neuen synthetischen Substanzen hätten sich nur das Paraldehyd und Amylenhydrat etabliert, auch wenn diese ebenso wie die konventionellen Substanzen viele Nebenwirkungen hatten.⁶⁵

Dem Wunschenken einiger Ärzte folgend, unter vielen spezifisch wirkenden Therapeutika auswählen zu können, um für jede Art der Schlafstörung ein passendes anzuwenden, ordnete Matthes Sulfonal in eine Gruppe von Substanzen, die nicht betäubend wirkten, sondern das „normale periodische Schlafbedürfniss“ unterstützen oder es auslösen konnten, ein.⁶⁶

Er hatte beobachtet, dass nach 81,25% der einzelnen Applikationen die Patienten mehr oder minder gut schliefen. Dieser Zahl stellte Matthes, ohne allerdings dabei auf deren Relationen zueinander einzugehen, die Wirkungslosigkeit in 18,75 % der Fälle und die Häufigkeit der Nebenwirkungen von 19,88 % gegenüber.⁶⁷ Die häufigsten Nebenwirkungen waren Müdigkeit am nächsten Tag, Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen, Appetitverlust und nach vorausgegangener Chloroform-Narkose, Emesis. Die meisten Patienten erholten sich innerhalb eines Tages davon. Bei einem Patienten färbte sich der Harn grün, was aber nicht näher untersucht wurde.⁶⁸

⁶⁴ Vgl. M. MATTHES (1889), S. 6; sowie M. STEINER (1889), S. 459.

⁶⁵ Vgl. M. MATTHES (1889), S. 5.

⁶⁶ Vgl. M. MATTHES (1889), S. 6.

⁶⁷ Vgl. M. MATTHES (1889), S. 33f.

⁶⁸ Vgl. M. MATTHES (1889), S. 35.

Nach der Auswertung seiner Ergebnisse kam Matthes zum Schluss, dass Sulfonal ein „brauchbares und ein ungefährliches Mittel“ sei, was „sich eine bleibende Stelle“ im Arzneischatz sichern werde, da es therapeutisch „eine Lücke“ ausfülle.⁶⁹ Sulfonal habe in therapeutischen Dosen keine „irgendwie nennenswerten“ Einflüsse auf den Kreislauf gezeigt und allein wegen seiner Geschmackslosigkeit sei es anderen Schlafmitteln vorzuziehen.⁷⁰

Mit einem kleineren Patienten-Kollektiv meldete sich Professor Heinrich Kisch aus Marienbad. Seiner Auffassung nach konnte über den Wert einer Substanz nur eine „größere, objektiv gesammelte Casuistik entscheiden“, weshalb er es nötig fand, seine Beobachtungen zur Therapie von Schlafstörungen mit 24, teilweise altersschwachen Probanden zu publizieren. Sein Patienten-Kollektiv bestand vorwiegend aus „nervösen Individuen“ aber auch aus Schmerzpatienten. Bis auf Letztere schliefen Kischs Probanden nach Dosierungen von 1–2 g. Die besten Erfolge erzielte Kisch bei seinen „nervösen“ Patientinnen, wobei er die bereits von Rosenbach erwähnten Placebo-Effekte keineswegs ausschloss. Die Nebenwirkungen Müdigkeit und Abgeschlagenheit am nächsten Morgen traten auch in Marienbad auf. Darüber hinaus beobachtete Kisch noch einen Fall von Bradykardie und Pollution. Für die Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse errechnete auch Kisch, wie häufig die Sulfonal-Gabe zum Schlaf führte, mit der Gabe keine Wirkung erzielt wurde und wie häufig Nebenwirkungen auftraten. In seiner Studie schliefen die Probanden nach 62,5 % der Sulfonal-Gaben, in 25 % waren die Anwendungen erfolglos und in 12,5 % traten „unangenehme Zufälle“ auf. Ohne die numerischen Ergebnisse zu diskutieren, bewertete Kisch abschließend, dass Sulfonal eine „höchst schätzenswerthe Bereicherung“ der zur Verfügung stehenden Auswahl an Schlafmitteln sei.⁷¹

Einen Monat später veröffentlichte die Berliner Klinische Wochenschrift eine Mitteilung des Würzburger Arztes E. Wolf, der im Juliusspital das Sulfonal in 70 „Einzelve-suchen an Patienten“ erprobt hatte. Die Ergebnisse deckten sich teilweise mit denen von Kisch. Auch Wolf stellte bei „nervösen Individuen“ bereits mit einem Gramm Sulfonal

⁶⁹ Vgl. M. MATTHES (1889), S. 42.

⁷⁰ Vgl. M. MATTHES (1889), S. 17.

⁷¹ Vgl. H. KISCH (1889), S. 128.

nach 15 min, bei manchen Patienten auch deutlich später, den Schlafeintritt fest. Im Unterschied zu Kisch therapierte Wolf erfolgreich zwei Schmerz-Patientinnen. Wolf verabreichte ihnen Sulfonal über mehrere Wochen lang in Dosierungen zwischen 1 und 2 g. Ebenso erfolgreich war die Sulfonal-Therapie beim Morphin-Entzug. Hier verordnete Wolf 2 g Sulfonal. Diese Patienten erwachten am nächsten Morgen in „völligem Wohlbefinden“. Ein Abhängigkeitspotenzial von Sulfonal, einen Wirkungsverlust, Magen-Unverträglichkeiten, Harn-Veränderungen, Dosis-Erhöhungen sowie Schlafstörungen waren für Wolf nicht zu erkennen.

Die Nebenwirkungen, die er beobachtete, waren vor allem die allseits bekannte reversible Müdigkeit und Abgeschlagenheit am nächsten Morgen. Allerdings trat ein schwerer Zwischenfall bei einem Kind auf, wobei Wolf vermutete, dass es zu Kumulations-Effekten gekommen war. Das Kind war an einer Art extrapyramidalen Hyperkinese mit unwillkürlichen, raschen, unregelmäßigen Bewegungen erkrankt. Nach erfolgloser Therapie verordnete Wolf vier Tage lang viermal täglich 0,25 g Sulfonal, danach für zwei Tage sechsmal täglich 0,25 g Sulfonal. Das Kind wurde apathisch, hatte eine Bradykardie und erbrach in der Nacht. Nach Absetzen der Medikation verschwanden die Symptome wieder.

Eine abschließende Bewertung der Sulfonal-Therapie, wie sie Matthes oder Kisch vorgenommen hatten, vermied Wolf, obwohl er auf Kischs Ausführungen referenzierte. Er war der Meinung, dass die Sulfonal-Dosierung jeweils vom Patient abhängig gemacht werden sollte.⁷²

In Leipzig untersuchte der Mediziner Obenaus mit seinen Kollegen das Sulfonal und gliederte seine Erfahrungen mit veröffentlichten Erkenntnissen (von Rabbas, Salgó, Cramer, Oestreicher, Matthes und Schwalbes) ab. Die von Rosenbach vorgeschlagene Placebokontrolle war den Leipziger Wissenschaftlern erst nach Studienbeginn bekannt geworden. Das Sulfonal für ihre Studie stammte von der Firma Bayer. Obwohl dieses als geschmacksneutral galt, wählten die Ärzte als Applikationsform Kapseln aus. Als durchschnittliche Dosis wählten sie zwei Gramm. 58 Probanden mit unterschiedlichen Schlafstörungen erhielten von den Ärzten insgesamt 90-mal Sulfonal. Bei 73 % der Probanden trat der Schlaf wie gewünscht ein, in 10 % zeigte sich bei Eintritt und Ver-

⁷² Vgl. E. WOLF (1889).

lauf des Schlafes Komplikationen, „negative“ Resultate waren bei 17 % der Probanden festzustellen.⁷³ Auch bei Schmerzpatienten konnte eine erfolgreiche Behandlung durchgeführt werden.⁷⁴ Obenaus verglich seine Ergebnisse mit denen von Matthes und bestätigte, dass die Anzahl der erfolgreichen Therapien „recht wohl im Einklang“⁷⁵ zueinander stünden. Auch Patienten, die unter quälendem Husten litten, konnten nach der Sulfonal-Gabe schlafen. Obenaus lehnte aber die Angaben Rosins ab, wonach Sulfonal die Bronchial-Schleimhaut beruhige. An den Ausführungen Schwalbes bemängelte Obenaus die statistische Auswertung. Schwalbe hatte die sehr guten Erfolge und die weniger guten Erfolge addiert kam damit auf 90,3 %. Diese Berechnung war für Obenaus nicht akzeptabel, da man „bei dieser Methode der Deduction [...] wahrlich Alles beweisen“ könne.⁷⁶

Nach Obenaus schränkte ein gewisser Anteil von Wirkungslosigkeit und zu langsam eintretender Wirkung den praktischen Nutzen der Substanz ein. Die bekannten Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Benommenheit und Erbrechen am nächsten Morgen hielten die Ärzte in Leipzig für zu „unbedeutend, als dass sie die Empfehlung des Sulfonals [...] beschränken“ könne.

Aufgrund der Untersuchung gelangte Obenaus zur Auffassung, sich selbst nicht „als einen enthusiastischen Anhänger des Sulfonals“ zu bezeichnen, da es „auch seine nicht zu unterschätzenden Schattenseiten“ habe.⁷⁷

⁷³ Vgl. OBENAU (1889), S. 237.

⁷⁴ Vgl. OBENAU (1889), S. 239.

⁷⁵ Vgl. OBENAU (1889), S. 240.

⁷⁶ Vgl. OBENAU (1889), S. 240.

⁷⁷ Vgl. OBENAU (1889), S. 240.

4.4 1890: Zunahme der Nebenwirkungsmeldungen

Im Februar 1890 publizierte der Andernacher Assistenzarzt Umpfenbach eine vergleichende Studie zur praktischen Anwendung von Sulfonal und Chloralamid⁷⁸ in der Psychiatrie. Dabei habe er „mehrfach üble Erscheinungen“ während der Sulfonal-Therapie in üblichen Dosierungen beobachtet. So berichtete er von einer Patientin, die nach der Einnahme von Sulfonal am nächsten Tag Herzklopfen hatte. In einem anderen Fall fröstelte eine paranoide Patientin am Morgen nach der Einnahme. Im Weiteren litten noch manche Patienten an Lähmungserscheinungen, Bradykardie, Ataxie, Benommenheit, Schwindel, Wirkungslosigkeit, Sprachstörungen, taumelndem Gang, Apathie oder „Tollheit im Kopfe“. Zudem trat ein Todesfall durch rechtsseitige Pneumonie während einer Sulfonal-Therapie auf.

Aufgrund der Nebenwirkungen bewertete Umpfenbach abschließend, dass „Sulfonal dem übrigen Schlafmitteln [...] was [...] Wirkung und seine Gefährlichkeit oder Ungefährlichkeit anbetrifft, – nicht voranzustellen war.“⁷⁹

Im März 1890 verfasste der Breslauer Arzt Franz einen kurzen Bericht über Sulfonal-Gaben nach Chloroform-Narkosen. Franz benutzte das Sulfonal der Firma Bayer. Er applizierte es 260-mal an 82 Patienten, um „etwaige schädliche Nebenwirkungen [...] kennen zu lernen“⁸⁰ Die gewünschte hypnotische Wirkung des Sulfonals trat auch bei den operierten Patienten auf. Bei Patienten, die nach der Operation starke Schmerzen hatten, applizierte Franz 2 g Sulfonal, in den übrigen Fällen reichte in der Regel 1 g aus. Als Darreichungsform wählte er Oblatenkapseln. Franz bemerkte allerdings, dass diese Arzneiform wahrscheinlich nicht optimal war, weil manche Patienten erst sehr spät schliefen, oder einen unterbrochenen Schlaf hatten. Franz vermutete, dass die Schwerlöslichkeit des Sulfonals dafür verantwortlich war. Übelkeit und Kopfschmerzen, die durch die Chloroformnarkose verursacht waren, wurden durch das Sulfonal nicht verstärkt. Meist stellte man sogar eine Reduktion dieser Nachwirkung fest. Auch bei der Anwendung in der Pädiatrie bestätigten sich die gewünschten Wirkungen. Patienten be-

⁷⁸ Vgl. W. FILEHNE (1901), S. 53. Chloralamid ist das Additionsprodukt von Chloralhydrat und Formamid. Die Wirkung sollte im Wesentlichen derjenigen des Chloralhydrats ähneln.

⁷⁹ UMPFENBACH (1890), S. 66f.

⁸⁰ FRANZ (1890), S. 119.

richteten sogar, dass sie nach Sulfonal-Gabe besser schliefen als nach Morphin, was Franz im Wechsel verabreichte. Außer dem verzögerten Wirkungseintritt konnte Franz sowohl bei der kurzfristigen, als auch bei der langfristigen Anwendung keine gefährlichen Nebenwirkungen feststellen. In „einzelnen Fällen“ berichteten die Patienten über kurzfristige Kopfschmerzen oder Eingenommenheit des Kopfes. Unerwünschte Effekte am Herz-Kreislauf-System kamen nicht vor.⁸¹ Für Franz erbrachte die Sulfonal-Therapie ein „sehr günstiges Resultat“⁸² und er zitierte abschließend zu seinen Ausführungen einen englischen Kollegen, wonach Sulfonal eines „der wirksamsten Hypnotika“ war und nur „wenig unangenehme Nachwirkungen von geringer oder gar keiner Gefahr“ hatte.⁸³

Im November 1890 veröffentlichte die Zeitschrift „Therapeutische Monatshefte“ ein Referat aus dem British Medical Journal vom 25. Oktober 1890. Darin war ein Todesfall nach Sulfonal beschrieben. Ein Mann nahm am 6. Oktober 1890 in suizidaler Absicht 30 g Sulfonal ein. Der um neun Uhr morgens herbeigerufene Arzt konnte den Patienten noch aufwecken, allerdings zeigte er bereits einen Stupor. Trotz Magenspülung, Wärmeanwendungen und Exzitantien ließen sich die Vergiftungssymptome nicht revidieren. Der Pupillenreflex blieb erhalten, wobei die Konjunktiva unempfindlich gegen Berührung war. Die Atmung blieb regelmäßig, war langsam, aber nicht röchelnd. Der Puls war verlangsamt, steigerte sich aber zuweilen auf 90 Schläge pro Minute. Die Körpertemperatur schwankte zwischen 37,7 und 39,4°C. Der Patient schwitzte sehr stark. Am 9. Oktober 1890 drei Uhr morgens stockte die Atmung und der Patient verstarb. Der Autor hob hervor, dass bislang noch wenige Hinweise in der Literatur zu finden waren, die die Einnahme einer so hohen Dosierung beschrieben. Zuvor war nur ein Fall aus der Riedel'schen Fabrik bekannt geworden, wonach ein Arbeiter drei Esslöffel Sulfonal einnahm, 90 Stunden schlief, danach aufwachte und sich taumelig fühlte.⁸⁴

⁸¹ Vgl. FRANZ (1890), S. 120.

⁸² Vgl. FRANZ (1890), S. 119.

⁸³ Vgl. FRANZ (1890), S. 119.

⁸⁴ Vgl. N.N.8 (1890), S. 568.

4.5 1891: Todesfälle nach Sulfonaltherapie

Eine weitere Veröffentlichung zu Nebenwirkungen von Sulfonal erschien im Januar 1891. Professor E. Salkowski (1844–1932) beschrieb darin den Nachweis von Hämatoporphyrin⁸⁵ im Urin. Das Untersuchungsmaterial erhielt Salkowski im Februar, April und Ende Juli 1890 vom Sanitäts-Rath Dr. Jastrowitz. Jastrowitz hatte beobachtet, dass drei Patientinnen nach Einnahme von Sulfonal in normalen Dosen von 2–3 g Verstopfung, Schwächeanfälle, in einem Fall auch Lähmungs-Erscheinungen erlitten. Vor allem aber war ihr Urin auffällig dunkel gefärbt. Nach Absetzen des Sulfonals verschwanden die Nebenwirkungen wieder. Eine Patientin wurde erneut mit Sulfonal behandelt, woraufhin die Urinverfärbung wieder auftrat. Da Jastrowitz keine schlüssige Erklärung für diese Erscheinung hatte, und auch eine Patientin mittlerweile verstorben war, wandte er sich an Salkowski, der für ihn die drei Proben untersuchen sollte.⁸⁶ Nach einer spektroskopischen Vorprobe kam der Verdacht auf, dass die Färbung von Hämatoporphyrin herrühren könne. Salkowski führte eine vergleichende chemisch-spektroskopische Analyse zwischen Harn, der nachträglich mit salzsaurem Hämatoporphyrin versetzt worden war und den Proben Jastrowitz, durch. Die Untersuchungen ergaben zweifelsfrei, dass alle drei Proben Hämatoporphyrin enthielten.⁸⁷ Salkowski äußerte den Verdacht, dass die Hämatoporphyrinurie ursächlich mit der Sulfonal-Anwendung zusammenhing. Ob dies auch für den Todesfall galt, blieb noch ungeklärt.⁸⁸ Vorsichtshalber empfahl

⁸⁵ Vgl. K. MAYER (2010), S. 60. Mittels der Spektralanalyse nach Bunsen und Kirchhof untersuchten die Forscher den rotbraunen Farbstoff und stellten fest, dass die Färbung nicht, wie ursprünglich angenommen, von Hämoglobin oder Methämoglobin stammte. Die Forscher vermuteten dennoch eine strukturelle Ähnlichkeit der unbekannten Verbindung mit Hämoglobin, weil das Spektrum der unbekannten Substanz viele Ähnlichkeiten mit dem des Hämoglobins hatte. Die eigentliche Struktur des Farbstoffes blieb ungeklärt. Die Bezeichnung Hämatoporphyrin ging auf den Arzt und Chemiker Felix Hoppe-Seyler (1825–1895) zurück. Sein Schüler Salkowski etablierte die umstrittene Bezeichnung „Hämatoporphyrin“. Erst Anfang des 20. Jh. bewies man, dass Hämatoporphyrin in vivo nicht vorkommt und korrigierte die Bezeichnung auf Porphyrin bzw. Porphyrinurie.

⁸⁶ Vgl. E. SALKOWSKI (1891), S. 286; 306f.

⁸⁷ Vgl. E. SALKOWSKI (1891), S. 296.

⁸⁸ Vgl. E. SALKOWSKI (1891), S. 306f.

Salkowski insbesondere bei weiblichen Patienten, auf die Farbe des Harns zu achten um bei einer dunklen Verfärbung Sulfonal sofort abzusetzen.⁸⁹

Zeitgleich veröffentlichte der Mediziner Vorster aus Königsutter eine Studie zur Sulfonal-Behandlung bei Geisteskranken. Eingangs fasste Vorster die Forschungsergebnisse zur Sulfonal-Therapie der letzten zwei Jahre zusammen. Demnach kam Sulfonal als Hypnotikum/Sedativum bei vielen psychischen Erkrankungen wie bei periodischer Melancholie-Angst, seniler Geistesstörung, allgemeiner Paralyse, Manie, ängstlichen Halluzinationen, Chorea, motorischen Reizzuständen oder Tobsucht, zur Anwendung. Hierbei zitierte Vorster auch eine Veröffentlichung von Jastrowitz. Allgemeiner Konsens bestand darin, dass die Wirkung des Sulfonals langsam einsetzte. Manche Ärzte waren sogar der Auffassung, dass sich das Sulfonal daher in der Psychiatrie gegenüber Chloralhydrat oder Morphin langfristig nicht behaupten könne und damit keinen besonderen praktischen Wert habe. Solche Meinungsverschiedenheiten verursachten Verwirrung bezüglich der eigentlichen „Werthstellung des Sulfonals“ in der Therapie von Geisteskranken.

Da die Erregungszustände mancher Geisteskranker permanent vorhanden waren und damit eine Dauertherapie des Patienten nötig war, rückte die lange anhaltende Wirkung des Sulfonals in das Interesse Vorsters. Die von anderen Kollegen bemängelten Nachwirkungen am nächsten Tage betrachtete Vorster als einen für die Psychiatrie wertvollen Effekt, weil seine Patienten nicht nur in der Nacht zur Ruhe kamen, sondern auch noch am nächsten Tag friedlich waren.⁹⁰ Das traf auch für die von manchen Autoren bemängelten lähmenden Eigenschaften zu, die bei Patienten zu Taumeln und Schwächeerscheinungen führten. Die, wie er sagte „motorisch-depressive Wirkung könne bei Patienten mit krankhaft erhöhten Bewegungsdrang oder anderen überschießenden zum Teil gewalttätigen Aktivitäten genutzt werden, um die Patienten zu beruhigen. Für Patienten, die z.B. andauernd Gegenstände zerstörten, umher sprangen, gewalttätig waren oder Wände mit Kot beschmierten, propagierte Vorster die „methodische Sulfonalbehandlung“. Hierfür erhielten die Patienten die Substanz mehrmals am Tag in niedriger

⁸⁹ Vgl. E. SALKOWSKI (1891), S. 308.

⁹⁰ Vgl. VORSTER (1891), S. 30f; sowie N.N.7 (1891), S. 55.

Dosierung. Auch bei der Therapie der „acuten Melancholie“ oder dem „acuten Wahnsinn“ hielt der sedierende Effekt des Sulfonals, von „Aussen kommende Reize fern“ und so schuf dem „erschöpften Gehirn“ „günstige Restitutionsbedingungen“ zur besseren Erholung.⁹¹ Bei chronischen Wahnvorstellungen indes versagte Sulfonal.⁹² Die sedierende Wirkung des Sulfonals konnte auch bei Halluzinationen genutzt werden. Es bewirkte, dass die Wahnvorstellungen unterdrückt wurden und die Patienten bei klarerem Bewusstsein waren.⁹³ Weiter verabreichte Vorster Sulfonal auch an Patienten, die an Epilepsie litten und stellte eine positive Beeinflussung der Krampfanfälle fest.⁹⁴ In der Summe verabreichte Vorster an 56 Patienten 9 kg Sulfonal.⁹⁵

Die Nebenwirkungen, die Vorster als Sulfonalismus bezeichnete, unterteilte er in zwei Stadien. Im ersten Stadium traten Bewegungsstörungen wie Lähmungserscheinungen, Sprachstörungen, außerdem Müdigkeit und Schläfrigkeit ein. Im zweiten Stadium zeigten sich Effekte wie Tagesschlaf, Reduktion der Hautreflexe, die Unfähigkeit selbstständig Nahrung aufzunehmen, starke mentale Eintrübung und Pulsverlangsamung. Das erste Stadium konnte trotz sorgfältiger Dosierung immer erreicht werden, war aber für den Patienten ungefährlich. Das zweite Stadium hingegen war gefährlich. Hier musste die Dosierung unbedingt reduziert werden. Nebenwirkungen am Urogenitaltrakt konnte Vorster nicht feststellen.⁹⁶ Dafür traten allerdings zwei Fälle mit masernähnlichem Exanthem auf. Die Schleimhäute waren von dem Ausschlag nicht betroffen.⁹⁷

Vorster bewertete die Sulfonal-Therapie aber insgesamt sehr positiv. So war er der Auffassung, dass „leichte [...] ungefährliche Intoxicationserscheinungen [...] bei dem hohen

⁹¹ Vgl. VORSTER (1891), S. 36.

⁹² Vgl. VORSTER (1891), S. 36.

⁹³ Vgl. VORSTER (1891), S. 40.

⁹⁴ Vgl. VORSTER (1891), S. 46.

⁹⁵ Vgl. VORSTER (1891), S. 30. In einem nicht bestimmten Zeitraum.

⁹⁶ Vgl. VORSTER (1891), S. 47f; sowie GILBERT (1891), S. 1483. Gilbert erwähnt eine potenzielle Suchtgefahr. Diese hatte er bei zwei Patienten beobachtet. Das Aufkommen sei allerdings nicht der Rede wert; S. 182–188. Hahn untersuchte, ob sich nach Sulfonal-Einnahme eine erhöhte Eiweiß-Ausscheidung nachweisen ließ, kam aber zu keinem positiven Nachweis. M. HAHN (1891), S. 182–188. Drei Jahre später bestätigte Schaumann die Ergebnisse. C. Schaumann (1894), S. 385.

⁹⁷ Vgl. VORSTER (1891), S. 49.

Werth (der Behandlung) [...] kaum in's Gewicht“ fielen. Deswegen sei Sulfonal eine „wesentliche Bereicherung der psychiatrischen Therapie“⁹⁸.

Anfang der 1890er-Jahre etablierten sich am Markt allmählich auch die Sulfonal-Derivate Trional und Tetronal. Die neuen Substanzen zeichneten sich vor allem durch einen schnelleren Wirkungseintritt aus, der dem Sulfonal fehlte.

Der Bonner Arzt Ernst Schulze veröffentlichte eine der ersten Studien, die einen Vergleich zwischen dem Sulfonal und den neuen Stoffen zum Gegenstand hatten. Hierbei äußerte sich Schulze auch über typische pharmakologische Eigenschaften des nunmehr gut bekannten Sulfonals, um sie mit den Eigenschaften der neuen, unbekannten Derivate zu vergleichen. Schulze gab an, dass Sulfonal in der Bonner Irrenanstalt „ziemlich viel gebraucht“ werde. Die von anderen Autoren beschriebenen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Exanthem, Ataxie und Pollution konnten in Bonn aber bislang nicht festgestellt werden. Wie bereits Vorster wandte Schulze das Arzneimittel täglich an, begann einschleichend mit zweimal 1 g pro Tag und steigerte die Dosierung auf dreimal täglich.⁹⁹ Auch Schulze bestätigte, dass Patienten, die tagsüber öfter „isoliert werden mussten, weil sie ihrer Umgebung gar zu lästig“ wurden, mit diesem Sulfonal-Dosier-Schema „zugänglicher“ waren und weniger oder seltener Gegenstände „zerrissen und zertrümmerten“.¹⁰⁰

Kritische Nebenwirkungen, die eine Sulfonal Anwendung gefährlich erscheinen ließen, konnte Schulze nicht bestätigen. Die „ab und zu“ aufgetretenen Nebenwirkungen seien belanglos.¹⁰¹

Im November 1891 publizierte Camillo Fürst, Dozent an der Universität Graz, eine Arbeit über die toxischen Wirkungen des Sulfonals auf Grund kumulativer Effekte. Gegenstand seiner Untersuchung war es herauszufinden, welches Dosierschema am besten geeignet war und wie lange das Präparat nebenwirkungsfrei ohne Unterbrechung gegeben werden konnte. Auf den Nutzen des Sulfonals ging Fürst nur sehr kurz und nicht im

⁹⁸ VORSTER (1891), S. 52.

⁹⁹ Vgl. E. SCHULZE (1891), S. 539.

¹⁰⁰ E. SCHULZE (1891), S. 540.

¹⁰¹ Vgl. E. SCHULZE (1891), S. 539.

Detail ein, denn die hypnotische Wirkung des Sulfonals war ja allgemein anerkannt.¹⁰² Als vorteilhaft gegenüber anderen Hypnotika galt, dass Sulfonal den Blutdruck nicht senkte¹⁰³ und somit auch Patienten mit Herzerkrankungen verabreicht werden konnte.¹⁰⁴ Die Risiken, die mit der Sulfonal-Gabe verbunden waren, entnahm Fürst der Literatur und ergänzte sie mit eigenen Erfahrungen. Er fand 13 aus seiner Sicht wichtige unerwünschte Wirkungen und versah sie teilweise mit einer Häufigkeit. Demnach kamen Erregungszustände nach der Gabe von Sulfonal nur „ausnahmsweise“ vor. Übelkeit und Erbrechen direkt nach der Einnahme traten „recht oft“ auf. „Schwindel, Ohnmachtsanwandlungen, Ohrensausen“ sowie „Kältegefühl“ konnten vor dem Schlafen beobachtet werden. Eine „lähmungsartige Schwäche und Ataxie“ war nach Fürst für eine Sulfonal-intoxikation „besonders charakteristisch“. Bei schweren Vergiftungen war der Pupillenreflex mehr oder minder stark beeinträchtigt. Durchfälle konnten vorkommen, bei Langzeitanwendung hingegen kam es eher zur Obstipation. Fürst erkannte die Bedeutung der Elimination über die Nieren, deren Ausscheidungsleistung kumulativen Effekten entgegenwirkte. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass Sulfonal die Harnausscheidung verminderte; stärker sogar als Antipyrin. Fürst referenzierte auf einen Autor, der die harnreduzierende Wirkung im Indikations-Gebiet Diabetes mellitus getestet hatte. Da die Effekte aber erst bei Dosierungen von 3 g zum Tragen kamen, diese Mengen Sulfonal aber nur schlecht toleriert wurden, wurde die Studie nicht weiter verfolgt. Des Weiteren sollte Sulfonal die Körpertemperatur „meist“ herabsetzen und „sehr selten“ bradykard wirken. Mehr als die Herztätigkeit reduzierte Sulfonal die Atemfrequenz. Hautausschläge, sogenannte Sulfonal-Exantheme, kamen „relativ selten“ vor. Ähnlich wie beim Antipyrin ähnelte der Hautausschlag einer Masernerkrankung. Weiter waren noch Reduktionen der Sehnenreflexe, oder der Schmerzempfindung zu beobachten. Halluzinationen waren „weniger häufig“ festzustellen. Typischerweise rief Sulfonal Halluzinosen mit optischen aber auch akustischen Fehleindrücken hervor. So berichteten Patienten, zwei Köpfe oder zusätzliche Arme oder Beine zu haben, oder nicht real vorhandene Personen wie beispielhaft schwarze oder blaue Soldaten zu sehen. Eine Pa-

¹⁰² Vgl. C. FÜRST (1891), S. 1874.

¹⁰³ Vgl. C. FÜRST (1891), S. 1878.

¹⁰⁴ Vgl. C. FÜRST (1891), S. 1879.

tientin beschrieb, dass ein Tischler ständig an ihrem Bett sitze und Maß für ihren Sarg nehme. Akustische Halluzinationen waren dabei „noch seltener“ als optische.¹⁰⁵

Wie bereits angedeutet, lag für Fürst bei langfristigen Anwendung die Hauptgefahr in der Kumulation des Sulfonals. Dieser Effekt kam insbesondere bei einer verminderten Harn-Ausscheidung vor.¹⁰⁶ Einmalig eingenommene Dosen selbst in Größenordnungen von 30 g riefen bislang „keinerlei unangenehme Nachwirkungen“ hervor. Fürst bezog sich u.a. auf den Arbeiter Kühne aus der Riedel'schen Fabrik, der „um mal tüchtig auszuschlafen“ drei Esslöffel Sulfonal eingenommen habe. Erst eine Stunde später im „Dorfkrug“ wurde der Mann von der Müdigkeit überwältigt und ging nach Hause, wo er fünf Tage lang schlief.¹⁰⁷ Ein weiteres Beispiel für hohe Dosierungen war ein Selbstmordversuch mit Sulfonal. Ein 15-jähriger Drogisten-Gehilfe nahm zweimal 50 Gramm Sulfonal binnen einer Stunde ein, woraufhin er kollabierte. Nach sechs Stunden wurde er gefunden und eine Klinik gebracht. Der Junge bekam zwar ein Exanthem, konnte aber nach neun Tagen „bei völligem Wohlbefinden“ wieder aus der Klinik entlassen werden.¹⁰⁸ Ein Fall betraf eine psychisch labile Patientin, der es gelang mittels Rezept-Fälschungen 50 g Sulfonal zu beschaffen. In suizidaler Absicht nahm sie davon ca. 24 g ein, wovon aber ein Teil wieder erbrochen wurde. Die Patientin wurde somnolent, hatte eine Ataxie, Amaurose (Blindheit), Mydriasis, Obstipation und auffällig dunkelbraun gefärbten Harn. Nach dem vierten Tag ließ die Wirkung nach, worauf sich Halluzinationen einstellten. Die Ataxie hielt noch acht Tage lang an. Zusätzlich stellte sich noch eine Ptosis (Oberlidlähmung) ein.

Fürst bewertete die Therapie mit Sulfonal dennoch positiv. Um Sulfonal in der Praxis gefahrlos anwenden zu können, sei aber die genaue Kenntnis der Intoxikations-Erscheinungen wichtig.¹⁰⁹

Allgemein sei Sulfonal bei einmaliger Einnahme auch sehr hoher Dosen sowie bei „nicht allzuhäufiger Anwendung [...] ein unschädliches Schlafmittel“. Voraussetzung

¹⁰⁵ Vgl. Vgl. C. FÜRST (1891), S. 1876–1880.

¹⁰⁶ Vgl. C. FÜRST (1891), S. 1920.

¹⁰⁷ Vgl. C. FÜRST (1891), S. 1998f.

¹⁰⁸ Vgl. C. FÜRST (1891), S. 1998f; sowie J. W. SMITH (1893), S. 2.

¹⁰⁹ Vgl. C. FÜRST (1891), S. 1876.

war, dass der Therapeut beginnende Intoxikationen sofort erkannte und Sulfonal absetzte. Als Kontraindikation für die Sulfonal-Therapie sah Fürst Niereninsuffizienz und Magen-/Darmstörungen, da diese Erkrankungen die Gefahr einer Sulfonal-Kumulation deutlich erhöhten.¹¹⁰ Außerdem ergab sich für Fürst, dass selbst extrem hohe Dosen den Patienten nicht schneller einschlafen ließen als mittlere Dosierungen.¹¹¹

Ende 1891 publizierte der Mediziner Adolf Jolles einen Vortrag über die Hämatoporphyrinurie. Anlass für die Untersuchungen waren vier Patienten, die nach der Einnahme von Sulfonal einen braun gefärbten Harn ausschieden. Die erste Probe erhielt Jolles am 20. September 1890 vom Wiener Arzt Sigmund Freud (1856–1939). Wenige Tage später folgten Proben aus einer anderen Klinik sowie zwei aus einer Arztpraxis. Der von Freud betreute Fall betraf eine 26-jährige psychisch erkrankte Patientin, die nach einer Woche Sulfonaltherapie am 24. Sept. 1890 verstorben war.¹¹² Der zweite Fall betraf eine 51-jährige, ebenfalls psychisch kranke Patientin. Sie hatte in der Zeit zwischen dem 29. Mai 1890 und dem 5. September 1890 wegen Schlaflosigkeit im Durchschnitt 1,7 g Sulfonal pro Tag erhalten, ohne dabei Nebenwirkungen zu zeigen. Die Patientin starb am 22. September 1890 an Herzlähmung. Über den Fall Nummer drei wird ohne Angaben von Gründen nicht berichtet. Der vierte Fall handelte von einer 47-jährigen Patientin, die ebenfalls psychisch erkrankt war. Sie hatte Sulfonal vom 28. Mai bis zum 25. August in Dosen von 1,00 – 1,50 g pro Tag eingenommen und verstarb in der Nacht vom 8. auf den 9. September 1890. Sie war damit die erste bekannt gewordene deutsche Sulfonal-Tote.¹¹³

Jolles Untersuchungen ergaben, dass die „Hämatoporphyrinurie in einem ursächlichen Zusammenhang mit Sulfonal“ stand. Er leitete daraus ab, dass der „Arzt auf die Farbe des Harns sorgfältig achten“ solle und bei Verfärbungen Sulfonal sofort absetzen müsse.¹¹⁴

¹¹⁰ Vgl. C. FÜRST (1891), S. 1922; 1998.

¹¹¹ Vgl. C. FÜRST (1891), S. 2002.

¹¹² Vgl. A. JOLLES (1891), S. 1914; sowie M. KLAUS (2010), S. 59f; Nach Angaben Mayers war die Patientin 28 Jahre; sowie T. BOKOR-BILLMANN (2012), S. 69.

¹¹³ Vgl. A. JOLLES (1891), S. 1914–1916.

¹¹⁴ Vgl. A. JOLLES (1891), S. 1957.

Im März 1892 veröffentlichte der Arzt Kober aus Beuthen einen weiteren Bericht über Hämatorporphyrinurie nach Sulfonaleinnahme.¹¹⁵ Durch die Publikation Jolles aufmerksam geworden, wollte auch Kober einen vergleichbaren Fall melden, der schon im Januar 1891 aufgetreten war. Nach eigenen Angaben war damit Kober der erste, der eine Harnveränderung nach der Einnahme von Sulfonal beobachtet hatte. Für die chemisch-analytischen Nachweis des Hämatorporphyrins unterstützte ihn der Apotheker Blankenheim. Kober hatte einem 52-jährigen Patienten, der auf Grund von Ohrgeräuschen unter Schlaflosigkeit litt und sich bereits in einem „desolaten Zustand“ befand Sulfonal verordnet.¹¹⁶ Der Patient nahm das Präparat in Dosierungen von 0,5 bis 1,5 g pro Tag über einen Zeitraum von 4–5 Wochen ein. Als Begleitmedikation verschrieb Kober Eisen und Bromsalze. Während der Therapie ließen die Ohrgeräusche nach und der Patient erholte sich zunächst. Anfang Januar traten aber plötzlich Nebenwirkungen auf, der Patient litt unter mehrtägigem Erbrechen, Obstipation, Schmerzen im Abdomen, starkem Durstgefühl und war apathisch. Der Bauch war nicht „aufgetrieben“, die Körpertemperatur und der Puls waren unauffällig. Im weiteren Verlauf verfärbte sich der Harn des Patienten. Anfangs war der Harn noch „burgunderroth“, die Verfärbung verstärkte sich aber und glich schließlich „dunklem Himbeer- oder Kirschsafft“. Direkt nach dem ersten Austreten der Harnverfärbung wurde Sulfonal abgesetzt. Trotzdem wurden die Schmerzen so stark, dass Kober Morphin verordnete. Der Harn enthielt u.a. Eiweiß. Nach ca. drei Wochen verstarb der Patient.¹¹⁷

Über eine weitere Harnverfärbung nach Sulfonal-Gebrauch berichtete der Kieler Arzt Quincke im September 1892. Eine 50-jährige Patientin hatte sich am 18. Februar 1891 wegen starken Erbrechens, Schmerzen in der Magengegend und ausbleibender Defäkation in ärztliche Behandlung begeben. Besonders auffällig war der kirschrot gefärbte Harn der Patientin. Drei Tage später verstarb sie. Die Ursachenforschung gestaltete sich Anfang 1891 schwierig. Einerseits rechneten die Ärzte damals noch nicht mit dieser Nebenwirkung und konnten sie daher nicht sofort als Sulfonal-Effekt einordnen, zudem gelang den Forschern auch kein eindeutiger Hämatorporphyrin-Nachweis. Eine Probe

¹¹⁵ Vgl. KOBER (1892), S. 186.

¹¹⁶ Vgl. KOBER (1892), S. 186.

¹¹⁷ Vgl. KOBER (1892), S. 187.

des betreffenden Harns existierte zwar noch, sie zeigte auch die typische Verfärbung, allerdings brachte die spektroskopische Untersuchung keine Hinweise auf Hämatoporphyrin. Eine Sektion war nicht durchgeführt worden. Quincke referenzierte auf die inzwischen bestehenden Publikationen zur Hämatoporphyrinurie, allen voran die von Jolles und Salkowski, und konkludierte, dass „in Fällen habituellen Sulfonalgebrauchs auf eine Kirschsaft ähnliche Färbung des Urins zu fahnden und ihr Auftreten als ein gewöhnlich gefahrdrohendes Symptom zu beachten“ sei.¹¹⁸

Vier Jahre nach der Markteinführung veröffentlichte auch Alfred Kast erneut eine zusammenfassende Arbeit über Sulfonal, in der er Literaturangaben zusammenstellte und kommentierte. Besonderes Augenmerk legte er auf die Hämatoporphyrinurie und deren Nachweis im Tierversuch.

Nach Kasts Überzeugung hatte sich Sulfonal mittlerweile in den Indikationsgebieten wie „einfache nervöse Schlaflosigkeit“ und bei „manchen psychischen Verstimmungszuständen“ als „brauchbares Schlafmittel“ allgemein etabliert. Kast hob in seinen Ausführungen aber nochmals ausdrücklich hervor, dass Sulfonal „kein „absolutes Hypnoticum“ sei und ihn die Therapieversagerquote von 15–20 % nicht überraschte.¹¹⁹ Als „immerhin [...] lästige“ aber ungefährliche Nebenwirkungen nach Sulfonal-Einnahme nannte Kast das Auftreten von Schwindel oder Agitationen. Diese „perverse d.h. erregende Wirkung“ komme aber ebenso oder sogar ausgeprägter bei vielen anderen Hypnotika wie z.B. Chloralhydrat oder Opiaten vor. Als besonderen Vorteil des Sulfonals gegenüber den anderen Substanzen sah Kast jedoch die Möglichkeit, es auch bei herzkranken Patienten anwenden zu können.

Kast verwies in dieser Arbeit nochmals auf die schwere Löslichkeit und langsame Metabolisierung des Sulfonals, die er bereits 1888 mitgeteilt hatte. Um den „störenden Einfluss“, der „in der That“ zu Nebenwirkungen führe, reduzieren zu können, propagierte Kast nach wie vor die Einnahme einer Lösung fein pulverisierten Sulfonals in 200 mL lauwärmer Flüssigkeit in den frühen Abendstunden. Zudem müsse die Dosis individuell bemessen werden. Für Nebenwirkungen am nächsten Morgen sei oft eine zu hoch be-

¹¹⁸ Vgl. QUINCKE (1892), S. 889f; Auch der Berliner Arzt Sobernheim erlangte von den Untersuchungen Jolles Aufmerksamkeit. Vgl. G. SOBERNHEIM (1892), S. 567.

¹¹⁹ Vgl. A. KAST³ (1892), S. 69.

messene Dosis verantwortlich. Eine Reduktion der Dosis reiche in den meisten Fällen aus, um die unerwünschten Wirkungen zu beseitigen. „Wirkliche Vergiftungserscheinungen“ nannte Kast nur die Fälle, in denen Sulfonal in „übermässigen Mengen“ eingenommen oder verabreicht wurde.¹²⁰ Als Beispiel nannte er Reaktionen wie Ataxie, Taumeln, Muskelschwäche, Ptosis (Oberlidlähmung), Lähmungen, die nach Dosen von 4–6 g pro Tag dokumentiert wurden. Ein Patient, der 30 g eingenommen hatte, verstarb daran. Gleichzeitig war für Kast auch die Ungefährlichkeit von Sulfonal aus den mehrfach publizierten missglückten Selbstmordversuchen ersichtlich. Die Wirkungen waren zwar sehr ausgeprägt, dennoch verlief die Rekonvaleszenz unkompliziert und die Patienten überlebten. Konventionelle Hypnotika hingegen wirkten bei Überdosierung fast sicher tödlich. Daraus leitet Kast ab, dass Sulfonal „eine relative Unschädlichkeit“ besitze.¹²¹

Im weiteren ging Kast in seinen Ausführungen auf die Kumulations-Gefahr bei längerer Applikation ein. Das Phänomen war, gerade bei Schlaf- und Beruhigungsmitteln, zu dem Zeitpunkt nicht mehr neu. Ein vergleichbarer Effekt war bereits vom Bromkalium bekannt. Zusammen mit dem Wissen um die schwere Löslichkeit und die langsame Metabolisierung des Sulfonals, hätte die Ärzteschaft mit diesem Effekt rechnen können, um durch frühzeitiges Absetzen Nebenwirkungen entgegen zu wirken. Dennoch applizierten viele Ärzte Sulfonal auch in höheren Dosen über einen langen Zeitraum. Erste Zeichen für Vergiftungserscheinungen waren gastrointestinale Beschwerden, gefolgt von Ataxie, Schwäche, Ptosis (Oberlidlähmung), Benommenheit und aufsteigenden Lähmungen. Dieses sich langsam entwickelnde klinische Bild gipfelte schließlich in der Hämatoporphyrinurie.¹²² Tierversuche, die Erkenntnisse über die Entstehung der Hämatoporphyrinurie erbringen sollten, verliefen wenig aussagekräftig.

¹²⁰ Vgl. A. KAST3 (1892), S. 71.

¹²¹ Vgl. A. KAST3 (1892), S. 72.

¹²² Vgl. A. KAST3 (1892), S. 76.

Abschließend kam Kast zum Urteil, dass Sulfonal nach wie vor ein „ungefährliches Mittel“¹²³ sei, wenn bei der Verabreichung einige Regeln beachtet wurden. Er formulierte diese in drei Punkten:

1. Die durchschnittliche Dosis für Männer sollte 2 g, für Frauen 1 g pro Tag betragen.
2. Bei längerer Einnahme sollte die Applikation für einige Tage unterbrochen werden.
3. Bei Auftreten von gastrointestinalen Problemen oder Auftreten von Hämatorporphyrinurie dürfe keine weitere Sulfonal-Applikation erfolgen.

¹²³ A. KAST3 (1892), S. 84.

4.6 Ab 1893: Sulfonal im Alltag

Im Februar 1893 erschien die Druckfassung eines Vortrages des Assistenzarztes der Landesirrenanstalt Heppenheim, Emil Schäffer, den dieser am 6. November 1892 bei der 24. Jahresversammlung südwestdeutscher Irrenärzte in Karlsruhe gehalten hatte. Schäffer thematisierte die Gefährlichkeit der Hämatorporphyrinurie u.a. anhand eines eigenen Falles, der in der Landesirrenanstalt aufgetreten war. Eine Patientin wurde über 270 Tage mit insgesamt 180 g Sulfonal behandelt. Die Symptomatiken deckten sich in weiten Teilen mit den bereits bekannten Fällen mit dem Unterschied, dass die Patientin bei diesem Fall die Hämatorporphyrinurie überlebte.

Schäffer wies in seinem Vortrag nochmals auf die bekannten Nebenwirkungen hin. So führte er als Beispiele Exantheme, Herzschwäche, Lähmungen oder Kumulation auf. Die mehrfach mitgeteilten Berichte zur Hämatorporphyrinurie seien aber besonders bemerkenswert. Eine Analyse aller in der Literatur der letzten eineinhalb Jahre berichteten Hämatorporphyrinurien ergab, dass die allermeisten Fälle nach der Gabe von Sulfonal aufgetreten waren. Außerdem sei diese Nebenwirkung sehr ernst zu nehmen, da die Hälfte aller Patienten daran verstorben war. Dennoch war für Schäffer im Vergleich zu „der ausserordentlich verbreiteten therapeutischen Verwendung“ die Anzahl der Mitteilungen über Hämatorporphyrinurie nur „sehr spärlich“. Schäffer bezog sich auf 12 Fälle, er vermutete aber, da der Harn der mit Sulfonal behandelten Patienten wohl oft nicht kontrolliert worden sei, eine beträchtliche Dunkelziffer.

Insofern müsse „bei längerer Sulfonaltherapie und besonders bei schwächlichen und zu Obstipation neigenden Personen“ unter allen Umständen der Harn permanent kontrolliert werden.¹²⁴

1893 widmete sich auch Lewin in seinem Werk „Die Nebenwirkung der Arzneimittel“ dem Sulfonal.

In kurzen Ausführungen beschrieb Lewin den Nutzen des Mittels. Demnach galt als sicher, dass 1-2 g Sulfonal nach eineinhalb bis zwei Stunden einen 6–8-stündigen Schlaf bewirken konnte, sofern der Patient ohnehin müde war und zu Bett gehen wollte. Die

¹²⁴ Vgl. E. SCHÄFFER (1893), S. 60f.

Qualität des Schlafes nach der Sulfonal-Einnahme war indes sehr verschieden. Auch die Erfolgsquote schwankte nach Lewin mit Angaben zwischen 21 und 91 % überaus stark. In einer nicht näher beschriebenen Versuchsreihe an 166 Kranken mit 1313 Anwendungen ergab sich, dass 910-mal die Patienten für 6–9 Stunden schliefen. Dies entsprach einer Erfolgsquote von 69,3 %. In 15,6 % der Fälle oder 206 Anwendungen schliefen die Probanden 3–5 Stunden lang, in 15,7 % oder bei 197 Anwendungen trat kein Schlaf ein.¹²⁵ Bei psychischen Erkrankungen schien es, als ob Sulfonal für die Behandlung von depressiven Personen eher geeignet erschien als für aufgeregte.¹²⁶

Nebenwirkungen gab es nach Lewin „häufiger“, sie traten teilweise zeitversetzt auf und galten als „immer unangenehm, oft ernst und manchmal gefährlich“. Ohne Angabe der Quellen führte Lewin weiter aus, dass in der Literatur Nebenwirkungen von 10–12 %, 18 %, 20 % und sogar 56 % beschrieben worden waren. Auch die Dauer der Beschwerden schwankte stark. Fest stehe jedoch, dass zwischen Nebenwirkungen und Dosierung nicht zwangsläufig ein Zusammenhang zu sehen war.¹²⁷

In Analogie zum Morphinismus sah Lewin auch die Gefahr des Sulfonalismus. So seien bei Langzeitanwendern bereits Gewöhnungseffekte beobachtet worden, ohne dass ein therapeutischer Nutzen feststellbar war. Dass ein Patient zum „Sklave(n) des Mittels“ werde, sei lediglich eine Frage der Zeit, so Lewin.¹²⁸

Als Nebenwirkungen der Haut verzeichnete er „wenige Ausschlagsformen“¹²⁹, wie Erytheme, papuläre Exantheme und Urticaria.

Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt äußerten sich, besonders bei längerem Gebrauch, in Obstipation, Appetitlosigkeit, Schluckbeschwerden, Magen- und Leibschmerzen sowie Emesis (5–7 % der Fälle) sechs Stunden nach der Einnahme. Außerdem traten den damaligen Berichten zur Folge bei 17,7 bis 26 % der Patienten Durchfälle auf.¹³⁰ Ferner konnte sich bei monatelanger Verabreichung die Menge des ausgeschiedenen Harnes verändern. Ohne einen Bezug zu den vorherigen Nebenwirkungen

¹²⁵ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 147f.

¹²⁶ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 148.

¹²⁷ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 149.

¹²⁸ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 148.

¹²⁹ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 150.

¹³⁰ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 151.

herzustellen gab Lewin an, dass der Harn der Patienten „dunkelrothbraun werden und gelegentlich einen Stich ins Grünliche“ bekommen könne. In diesem Zusammenhang heißt es: „Neuerdings ist es wahrscheinlich gemacht worden, dass bisweilen [...] Hämatoporphyrin im Harn erscheinen und damit auch schwere Störungen der Gesundheit veranlassen kann“. Eine direkte Verbindung zwischen der Harnverfärbung und Magen-Darm-Symptomen sah Lewin nicht.¹³¹

Nachfolgend beschrieb Lewin die Nebenwirkungen am Herzen, den Atmungsorganen und den Sinnesorganen. Eine kurzfristige Einnahme von Sulfonal stellte danach kein besonderes kardiales Risiko dar, obwohl es auch Berichte über Tachykardie und Bradykardie gab. Ohne eine Quelle zu nennen gab Lewin an, dass auch Herzmuskel-schwäche, Hypotonie, Kollaps, Zyanose sogar mit Todesfolge „mehrfach“ vorgekommen seien. In diese Gruppe ordnete Lewin auch Nebenwirkungen wie Bewegungsstörungen, lallende, stotternde Sprache, bis Aphasie ein. Weiter sollten Atemstörungen mit verlangsamter oder beschleunigter Atemfrequenz oder Hustenreiz auftreten. Am Auge wurden Mydriasis, träge Pupillenreaktion, Doppelsehen, Flimmern, Ptosis (Oberlidlähmung), Kongestionen oder Ödeme festgestellt. Weiter war eine Abnahme der Hörleistung zu verzeichnen. In einem nicht referenzierten Einzelfall soll es zu einem Körpertemperaturanstieg bis 40,5 °C gekommen sein.

In der nächsten Organ-Gruppe widmete sich Lewin den Nebenwirkungen, die vom Zentralnervensystem ausgingen, Lewin zählte sie „zu den unangenehmsten überhaupt“¹³². Sie seien insbesondere bei chronischem Gebrauch zu beobachten. Zu verzeichnen wären Delirien, Halluzinationen, Kämpfe mit tonisch-klonischen Bewegungen. Außerdem könne Sulfonal die Psyche schädigen und Demenz hervorrufen. Lewin gab in dem Kontext das Beispiel einer Epileptikerin, die dreimal täglich 1,2 g Sulfonal eingenommen hatte. Am zweiten Tag wurde ihr schwindelig und ihr „sonst anziehendes Gesicht nahm ein blödes Aussehen an“.¹³³ Die Patientin sagte, sie empfinde Angst und Furcht und fiel kurz darauf in einen 15-stündigen komatösen Zustand. Nach sieben Tagen hatte sich die Frau von den Nebenwirkungen wieder erholt.

¹³¹ Vgl. L. LEWIN (1893), S. 152.

¹³² L. LEWIN (1893), S. 153.

¹³³ L. LEWIN (1893), S. 153.

Zuletzt widmete sich Lewin spät eintretenden und länger andauernden unerwünschten Reaktionen nach Sulfonal, die sich nicht wesentlich von akuten Ereignissen unterschieden. Zu beobachten seien: Ohrensausen, Kopfschmerzen, mehr oder minder starke Benommenheit und Mattigkeit, Somnolenz, Stupor, Ptosis (Oberlidlähmung), Sprachprobleme, Übelkeit, Erbrechen.

Zu einer ausführlichen abschließenden Bewertung über den Wert des Sulfonals in der praktischen Therapie kam Lewin allerdings nicht.

Im April 1894 widmete sich der Mediziner Richard Friedländer der Nutzen-Risiko-Bewertung des Sulfonals. Gleich zu Beginn seiner Publikation beschrieb Friedländer, dass Sulfonal ein sehr beliebtes Hypnotikum sei und neben dem Chloralhydrat „unter allen Schlafmitteln die erste Stelle“ einnehme. Zusätzlich seien, in der mittlerweile über 5 – 6-jährigen therapeutischen Anwendung, bereits die meisten Wirkungen und Nebenwirkungen beschrieben worden. Er verwies besonders auf die letzte Arbeit von Kast, der präzisere Vorsichtsmaßnahmen vorgeschlagen hatte; auf dieser Grundlage sollte die Anzahl der Nebenwirkungen und Intoxikationen zurückgehen. Da viele Nebenwirkungen durch zu hohe Dosierung und zu lange Anwendung bedingt seien sprach Friedländer hier von „chronischer Sulfonalvergiftung“.¹³⁴ In weiten Teilen seiner Publikation wiederholte er die bekannten Nebenwirkungen. Friedländer versuchte nochmals, die unerwünschten Reaktionen in zwei große Gruppen einzuteilen, weniger schwerwiegende Nebenwirkungen und die Intoxikationen mit gravierenden Reaktionen. Zur ersten Gruppe gehörten weniger kritische Effekte, wie z.B. Kopfschmerzen, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Ohrensausen, Müdigkeit am nächsten Morgen, Agitiertheit, Wirkungslosigkeit, Benommenheit, Taumeln, Schwindel, Idiosynkrasien, und Exantheme. „Schwere Erscheinungen“ kamen nur selten vor“.¹³⁵ Hierzu zählte Friedländer die Reaktionen des Gastrointestinaltraktes wie Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe; Reaktionen des Zentralnervensystems wie Ataxie, Lähmungen, Krämpfe, Depressionen und schließlich Harnveränderungen wie Oligurie, Albuminurie, Hämatoporphyrinurie.

Friedländer referierte insgesamt 18 Todesfälle aus der Literatur, die in Zusammenhang mit einer Sulfonalintoxikation gebracht wurden. Diese Zahl müsse aber in Relation zu

¹³⁴ R. FRIEDLÄNDER (1894), S. 183.

¹³⁵ R. FRIEDLÄNDER (1894), S. 183f.

den „Zehntausenden von Malen“¹³⁶ gesetzt werden, bei denen Sulfonal, selbst in sehr hohen Dosen oder über sehr lange Zeit, ohne Probleme verabreicht wurde. Patienten, die eine „geringe Widerstandsfähigkeit“ hatten, liefen am meisten Gefahr, bei langer Anwendung und ohne „Vorsichtsmaßregeln“ eine Intoxikation zu erleiden. Zu dieser Risikogruppe gehörten demnach vorrangig Frauen (17 der 18 Todesfälle waren bei Frauen aufgetreten), weiter Patienten, die „anämisch, heruntergekommen“, bereits durch andere Narkotika geschwächt waren, sich im „vorgerückten Alter“ befanden oder bereits „Herz- oder Nierenveränderungen“ hatten.¹³⁷

Dennoch rissen Berichte über schwere Sulfonalintoxikationen nicht ab. Ende Juli 1894 wandte sich Kast mit der Bitte an die Marburger „Irrenanstalt“, ihm Daten über die Anwendung von Sulfonal zu überlassen. Daraufhin wertete aber der Arzt Schedtler die Beobachtungen zur Sulfonal-Therapie aus. Von Interesse waren die Anzahl der Patienten, die mit Sulfonal behandelt wurden, die verwendete Dosierung, die Länge der Anwendung sowie die gemachten Erfahrungen und die Eindrücke der Ärzte. Wegen der breiten Anwendung des Sulfonals in der Psychiatrie glaubte Schedtler, dass auch andere Kollegen an den „Beobachtungen“¹³⁸ Interesse hätten, weshalb er seine Arbeit publizierte. Der Studienzeitraum reichte von 1888 bis 1890 und bezog sich nur auf die Anwendungen des Sulfonals in der Frauenstation der Marburger Klinik. In dieser Zeit wurden 41 Patientinnen mit Sulfonal behandelt. Für Schedtler lag ein Nutzen des Sulfonals im langsamen Wirkungseintritt. Gerade dieser Effekt sei bei der Behandlung von Patientinnen, die an Melancholie oder Angst litten, gewünscht. Hierfür waren Dosierungen von 0,5 – 1 g üblich. Bei der Behandlung hysterischer Anfälle hingegen sei Sulfonal unbrauchbar, da in diesem Fall ein schneller Effekt erzielt werden müsse, wie ihm ChloRALhydrat oder Paraldehyd zeigten. Sulfonal war nach Ansicht Schedtlers auch für die Behandlung von Schlaflosigkeit bei Schmerzen unbrauchbar, die besser mit Morphin behandelt wurden. Weil Sulfonal weitgehend geschmacksfrei war, konnte es problemlos

¹³⁶ R. FRIEDLÄNDER (1894), S. 232.

¹³⁷ Vgl. R. FRIEDLÄNDER (1894), S. 232.

¹³⁸ Vgl. H. SCHEDTLER (1894), S. 465.

verabreicht werden. Schedtler empfahl die Einzelgabe von 1,0 g in Tabletten bis zu dreimal täglich.¹³⁹

Als Symptome einer „leichten Sulfonalintoxikation“ gab Schedtler an, bei den Geisteskranken Schläfrigkeit, Blässe, Übelkeit, Unbehagen, Erbrechen, taumelnden Gang, in manchen Fällen Diarrhoe beobachtet zu haben. Das Allgemeinbefinden der Patientinnen war aber nicht „erheblich gestört“. Nach Absetzen des Sulfonals gingen auch die Symptome wieder zurück. Zusätzlich wurden, um Intoxikationen vorzubeugen, die Sulfonal-Therapien kurzfristig unterbrochen. Patientinnen, denen über einen längeren Zeitraum Sulfonal gegeben werden musste, wurden intensiver beobachtet. Die Ärzte wollten damit bezwecken, bei auftretenden Nebenwirkungen das Sulfonal sofort absetzen zu können. Mit dieser Methode war es in den vorangegangenen zwei Jahren zu keiner schweren Sulfonal-Intoxikation mehr gekommen.

Eine abschließende Bewertung machte Schedtler nicht und begnügte sich mit der Angabe, dass von 41 Probandinnen lediglich zwei Nebenwirkungen erlitten hatten¹⁴⁰ und somit die Mehrzahl der nebenwirkungsfreien Anwendungen „die bei Weitem größte“¹⁴¹ war.

Der Assistenzarzt Herting der „Provinzial-Irrenanstalt“ Rittergut Altscherbitz fertigte 1895 eine Gegenüberstellung von Sulfonal und der sich etablierenden Derivate Trional und Tetronal an. In seinen Ausführungen über Sulfonal widmete sich Herting insbesondere der Hämatorporphyrinurie. Nach Auffassung Hertlings existierten bislang noch nicht viele Veröffentlichungen über diese Nebenwirkung, so dass es für ihn angemessen erschien auf diese Nebenwirkung näher einzugehen, um die „Casuistik zu vermehren und genauere Untersuchungen darüber“ zu publizieren.¹⁴²

Zu den wichtigsten Publikationen zählte Herting die Arbeiten von Salkowski und Jolles, die erstmals die Harnverfärbung analysiert hatten. Hinweise über Harnverfärbung waren allerdings schon früher gegeben worden. Herting referenzierte auf eine Arbeit von Breslauer aus dem Jahr 1891, der seinen Recherchen zu Folge als erster über eine abnormale Harnverfärbung berichtet hatte. Dabei übersah Herting, dass Matthes bereits 1888 über

¹³⁹ Vgl. H. SCHEDTLER (1894), S. 466.

¹⁴⁰ Vgl. H. SCHEDTLER (1894), S. 359.

¹⁴¹ H. SCHEDTLER (1894), S. 497.

¹⁴² Vgl. HERTING (1895), S. 98.

eine grüne Harn-Verfärbung berichtete.¹⁴³ Auch in der Altscherbitzer Irrenanstalt waren drei Fälle aufgetreten, die Herting mitteilen wollte. Sie betrafen drei psychisch erkrankte Frauen, die über mehrere Wochen hinweg mit Sulfonal behandelt wurden. Zunächst verliefen die Behandlungen wie gewünscht, bis eine Hämatorporphyrinurie eintrat und eine Patientin verstarb. Herting bemerkt dazu, dass sich diese Fälle nicht von den schon bekannten unterschieden.¹⁴⁴ Herting zitierte die Ergebnisse Kasts, der dreizehn Berichte publiziert hatte¹⁴⁵, und ergänzte sie mit zwölf weiteren, so dass insgesamt 28 Berichte über eine Hämatorporphyrinurie bekannt waren. Herting bemerkte, dass, obwohl Sulfonal in seinem Hause oft gegeben wurde, bis auf den einen Todesfall keine weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten waren. Dieses Resultat führte er auf die moderaten Dosierungen sowie restriktive Nutzung des Sulfonals zurück, so wurde Sulfonal abgesetzt, sobald der Patient sediert war.

Abschließend kam Herting zu der Erkenntnis, dass aufgrund des hohen Bekanntheitsgrades der Sulfonal-Unverträglichkeit durch eine sorgfältige Kontrolle der Harnfärbung eine drohende Intoxikation leicht erkannt werden und durch sofortiges Absetzen des Sulfonals ein tödlicher Ausgang vermieden werden könne. Durch diese risikominimierende Maßnahme sei zukünftig ein Rückgang der Berichte über Hämatorporphyrinurie zu erwarten. Zudem diene das Beachten dieser Maßnahme nicht nur dem Wohle des Patienten, sondern auch der „Erhaltung des bisherigen guten Rufes des Sulfonals.“¹⁴⁶

Im Laufe der Zeit nahm die Anzahl der Veröffentlichungen über Sulfonal stark ab, da sich die Wissenschaftler vermehrt mit den Derivaten wie Trional und Tetronal beschäftigten. Der Assistenzarzt G. Marthen war sogar der Auffassung, dass die bisherigen klinischen Untersuchungen genug Material lieferten, um die Gefahr, die von Sulfonal ausging, ausreichend zu kennen, um ihr adäquat zu begegnen.¹⁴⁷ Im Jahr 1896 gab es nur noch eine Veröffentlichung, in der Josef von Mering (1849–1908) Trional mit Sulfonal

¹⁴³ Vgl. MATTHES (1888), S. 724f.

¹⁴⁴ Vgl. HERTING (1895), S. 102.

¹⁴⁵ Vgl. HERTING (1895), S. 104.

¹⁴⁶ Vgl. HERTING (1895), S. 108f.

¹⁴⁷ Vgl. G. MARTHEN (1895), S. 422f.

verglichen. Hierfür bat Mering Kollegen um eine Stellungnahme bezüglich ihrer Erfahrungen.

In seiner Einleitung ging Mering nochmals knapp auf die Entwicklung der Schlafmittel ein. Demnach war das Chloralhydrat eines der ersten synthetischen Schlafmittel und zeigte in der praktischen Anwendung oftmals eine zu starke narkotische Wirkung. In der Ärzteschaft wurde daraufhin die Forderung nach einem weniger starken Mittel laut. Erstes Mittel, das diesen Wunsch erfüllte, war der von Vincenzo Cervello (1854–1918) eingeführte Paraldehyd. Kurz darauf kam Amylenhydrat auf den Markt. Diese beiden Substanzen wirkten bereits in gewünschter Weise hypnotisch, ihnen haftete allerdings der Makel des unangenehmen Geschmacks an, der manchen Patienten überaus störte.¹⁴⁸

Mit der „Entdeckung der hypnotischen Wirkung des Sulfonals“ glaube die Fachwelt zumindest kurzfristig ein nebenwirkungsfreies, „ideales Schlafmittel“ für die Praxis zu haben. Nach Merings Auffassung war dies ein Irrglaube, der dazu führte, dass es „nicht nur in übermäßigen Dosen, sondern auch ziemlich planlos [...] Monate lang“ ohne Unterbrechung selbst an geschwächten Patienten angewendet wurde. Erst als eine Reihe Erfahrungsberichte über ernsthafte Nebenwirkungen publiziert waren, erwuchs in der Ärzteschaft die Erkenntnis, dass Sulfonal, ebenso wie alle anderen Hypnotika doch nicht für den dauerhaften Gebrauch geeignet war. Die dauerhafte, ununterbrochene Anwendung führte bei manchen Patienten zur Kumulation mit schweren gesundheitlichen Störungen und „in Einzelfällen“ sogar zum Tod. Dennoch waren eine Reihe von Ärzten der festen Überzeugung, dass Sulfonal bei korrekter Anwendung ein gut wirkendes und „relativ unschädliches Mittel“ war. Obgleich die Wirkung erst nach einer bis drei Stunden einsetzte, konnte mit der Substanz bereits in geringen Dosen die gewünschte Wirkung erzielt werden¹⁴⁹ und aufgeregte oder ängstliche Patienten beruhigten sich.¹⁵⁰ Bei niedrigen Dosierungen musste nicht mit Nebenwirkungen gerechnet werden. Erst wenn höhere Dosierungen angewendet werden mussten, sollte der Patient unter Beobachtung stehen um bei Komplikationen schnell eingreifen zu können. Ein Vorteil von Sulfonal, vor allem im Vergleich zu Trional, war sein günstiger Preis.¹⁵¹ So berichtete Binswager

¹⁴⁸ Vgl. J. MERING (1896), S. 421f.

¹⁴⁹ Vgl. J. MERING (1896), S. 422.

¹⁵⁰ Vgl. J. MERING (1896), S. 424.

¹⁵¹ Nach Königlich Preussischer Arzzeitaxe 1896: Sulfonal 10 Pf/g, Trional 20 Pf/g

an Mering, dass Trional schon seit geraumer Zeit in der Jenaer Klinik nicht mehr anzuwenden, da „das billigere Sulfonal, wenn auch erst in grösserer Dosierung“ Trional verzichtbar mache.¹⁵²

Noch bis 1900 blieb der Pathomechanismus der Hämatorporphyrinurie ungeklärt. Der Assistent des pharmakologischen Institutes der deutschen Universität zu Prag, Otto Neubauer (1854–1954), bemerkte hierzu in einer Publikation zur Sulfonal-Vergiftung, dass der tierexperimentelle Nachweis dieser Nebenwirkung, der wichtige Erkenntnisse bringen könnte, bis dahin noch nicht mit Sicherheit gelungen sei. Zusammen mit den Ergebnissen aus den Tierversuchen an Hunden und Kaninchen erhärtete sich die Meinung der Fachwelt, dass eine Hämatorporphyrinurie im Tiermodell nicht nachweisbar sei.¹⁵³ Untersuchungen hätten zwar gezeigt, dass Hämatorporphyrin bei höheren Dosierungen in der Galle der Tiere auftrete, brachten aber noch keine abschließende Erkenntnisse, warum es im Harn der Tiere nicht nachweisbar war. Neubauer griff diese Ergebnisse erneut auf, kam aber letztendlich auch nicht zu einem Konsens.¹⁵⁴

Am 21. Juni 1902, auf der 106. Sitzung des psychiatrischen Vereins zu Berlin äußerte sich der Arzt James Fraenkel erneut zum Sulfonal. Fraenkel leitete seinen Vortrag damit ein, dass der Rückblick der vorhandenen Veröffentlichungen über Sulfonal zeige, dass auch gewissenhaft durchgeführte Studien falsche Resultate liefern können und sich deswegen die Meinungen zu einer Substanz im Laufe der Zeit durchaus ändern könnten. Diese Entwicklungsschritte nachzuvollziehen sei „ganz interessant“.¹⁵⁵ So führte Fraenkel fort, dass Sulfonal in der Einführungsphase zunächst als schlafanstoßendes Mittel bei Gesunden propagiert worden war. Ferner fand es besonders in der Psychiatrie als Beruhigungsmittel Anwendung. Besonderer Vorteil gegenüber anderen Substanzen war das günstige Nebenwirkungsprofil auf das Herz-Kreislauf-System sowie dem Magen-Darm-Trakt. Gefährlichere Nebenwirkungen als Schläfrigkeit am folgenden Tag, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Schwindel waren bis 1891 unbekannt, als erste Veröffentlichungen über die Hämatorporphyrinurie auftauchten. Danach „mehrten sich Berichte

¹⁵² Vgl. J. MERING (1896), S. 424.

¹⁵³ Vgl. NEUBAUER (1900), S. 456f.

¹⁵⁴ Vgl. NEUBAUER (1900), S. 469.

¹⁵⁵ J. FRAENKEL (1902), S. 953.

über gleiche Beobachtungen¹⁵⁶ sowie zusätzliche Nebenwirkungen und Todesfälle. Fraenkel ging in seinem Vortrag dann ausführlich auf die vorliegenden Kasuistiken zur Hämatoporphyrinurie ein.¹⁵⁷ Hieraus leitete er Vorsichtsmaßnahmen wie die Einhaltung der maximalen Dosierung von 1–2 g pro Tag ab. In besonderen Fällen, wenn z.B. eine permanente Sedierung nötig war, konnten die Gabe auf vier Einzeldosen pro Tag aufgeteilt werden. Musste Sulfonal über längere Zeit verabreicht werden, sollte nach vier Tagen eine Pause von zwei Tagen eingelegt werden. Weiterhin konnten Wässer, wie „Selters, Sauerbrunn, Fachinger“ begleitend gegeben werden. Durch die angebliche Ansäuerung des Harnes Mittels dieser Wässer könne einer Hämatoporphyrinurie begegnet werden. Obstipationen sollten symptomatisch behandelt werden. Beim Eintreten von Nebenwirkungen wie z.B. Schwindel oder Ataxie musste Sulfonal abgesetzt werden, eine ständige Harnkontrolle sollte erfolgen.

In der abschließenden Beurteilung bemerkte Fraenkel, dass Sulfonal „ein brauchbares, selten versagendes, aber mit Vorsicht zu verwendendes“ Hypnotikum sei.¹⁵⁸

In der anschließenden Diskussion meldete sich der Sanitäts-Rath Jastrowitz zu Wort, der bereits Mitte 1890 über Sulfonal berichtet hatte. Jastrowitz gab zu bedenken, dass es zwar „in der Natur der Sache liegt, mehr die schlimme Seite und die Unglücksfälle“¹⁵⁹ zu berichten, dennoch dürfe durch diese Art der Darstellung nicht der Eindruck erweckt werden „ein gutes Mittel in Misskredit“ zu bringen. Sulfonal sei in der Therapie anerkannt und unersetzlich. Weiter gab Jastrowitz zu bedenken, dass alle Wirkstoffe unter bestimmten Umständen toxische Wirkungen entfalten könnten. Deswegen sei es unerlässlich „hier wie überall das Mittel genau“¹⁶⁰ zu untersuchen. So sei bei der Therapie mit Sulfonal wichtig, eine beginnende Hämatoporphyrinurie zu erkennen, um passende Gegenmaßnahmen zu treffen.

¹⁵⁶ J. FRAENKEL (1902), S. 954.

¹⁵⁷ Vgl. J. FRAENKEL (1902), S. 955–958.

¹⁵⁸ Vgl. J. FRAENKEL (1902), S. 959.

¹⁵⁹ Vgl. J. FRAENKEL (1902), S. 961.

¹⁶⁰ J. FRAENKEL (1902), S. 961.

4.7 Umsatzabschätzung Sulfonal

Um Aussagen über die Verbreitung des Sulfonals treffen zu können, wäre es von Interesse, wie viele Patienten in Deutschland in den ersten Jahren tatsächlich mit Sulfonal behandelt wurden. Es ließe sich damit ein Eindruck über die Relation zwischen der praktischen Anwendung und den in der ausgewerteten Literatur gemeldeten Nebenwirkungen, also letztendlich die tatsächliche Gefährlichkeit, gewinnen. Als Grundlage hierfür dienen die Produktionszahlen aus dem Archiv der Firma Bayer in Leverkusen.¹⁶¹ Betrachtet man die graphische Auswertung zwischen den Jahren 1899 bis 1908 (blau: internationale Produktionszahlen, rot: deutsche Produktionszahlen), ist ersichtlich, dass beide Umsatzkurven vergleichbare Strukturen aufweisen und annähernd gleichen Abstand voneinander haben. Aus diesen Betrachtungen entspringt die Idee den Zahlenwert für den Abstand beider Graphen zu errechnen, um ihn für die Ermittlung der fehlenden deutschen Umsatzzahlen in den ersten Jahren zu verwenden. Auf diese Weise könnten die fehlenden Sulfonal-Verkaufszahlen näherungsweise rekonstruiert werden. Diese Art der Auswertung liefert allerdings lediglich einen Hinweis auf eine Größenordnung der Sulfonal-Produktion für Deutschland. Für die Berechnung wird die Differenz der Zahlenwerte der Internationalen Produktion und der Deutschen in den Jahren 1897 bis 1908 errechnet und anschließend der Mittelwert daraus gebildet. Daraus ergibt sich, dass in Deutschland im Durchschnitt 5.610 kg Sulfonal weniger verkauft wurden als auf dem internationalen Markt. Im zweiten Rechenschritt wird von den überlieferten internationalen Verkaufszahlen 1889 bis 1896 die ermittelte durchschnittliche Differenz von 5610 subtrahiert. Die Ergebnisse sind durch den grünen Graphen gekennzeichnet und weisen eine vergleichbare Struktur wie die der Internationalen Verkaufszahlen auf.

Die erste errechnete Produktion von Sulfonal in Deutschland 1889 betrug demnach 1044 kg. Dividiert durch 365 Tage ergibt sich, dass am Tag 2,9 kg Sulfonal der Firma Bayer eingenommen wurden. Die in der Literatur oft erwähnte mittlere Dosis betrug 2 g

¹⁶¹ Mein Dank gilt Herrn Hans-Herrmann Pogarell von der Bayer Business Services GmbH, der die Daten am 27./28. August 2013 zur Verfügung stellte.

pro Tag. Umgerechnet entspricht dies 1.430 Einnahmen am Tag (ca. 522.000 pro Jahr) bzw. 1.430 Patienten, da Sulfonal üblicherweise einmal am Tag gegeben wurde.

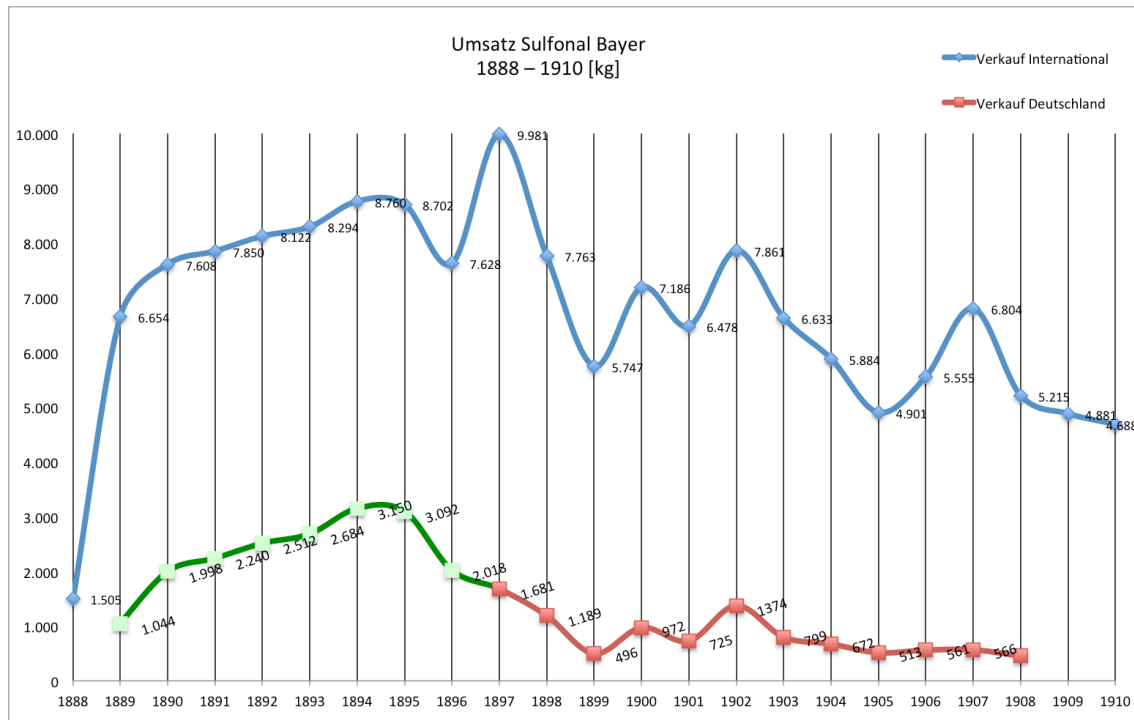


Abb 15: Graphische Darstellung der Sulfonal Produktionsmengen von 1888 bis 1910 mit Rekonstruktionen der Zahlen von 1889 bis 1897

4. Sulfonal

196

Tbl 3: Datentabelle für internationale und deutsche Sulfonal Produktion von 1888–1910

	[kg]					Anwendungen/Jahr
	Bekannte Mengen aus Bayer-Archiv		Δ	errechnete Werte	Mengen Deutschland errechnet	0,002
Jahr	Menge inter- national (kg)	Menge Deutschland (kg)				[kg/d]
1888	1.505	1.681		<div><div>1.044</div><div>1.998</div><div>2.240</div><div>2.512</div><div>2.684</div><div>3.150</div><div>3.092</div><div>2.018</div><div></div></div>	1.044	522.000
1889	6.654					999.000
1890	7.608					1.120.000
1891	7.850					1.256.000
1892	8.122					1.342.000
1893	8.294					1.575.000
1894	8.760					1.546.000
1895	8.702					1.009.000
1896	7.628					840.500
1897	9.981					
1898	7.763	1.189	6.574	Mittelwert 5.610	1.189	594.500
1899	5.747	496	5.251		496	248.000
1900	7.186	972	6.214		972	486.000
1901	6.478	725	5.753		725	362.472
1902	7.861	1374	6.487		1.374	686.946
1903	6.633	799	5.834		799	399.500
1904	5.884	672	5.212		672	336.000
1905	4.901	513	4.388		513	256.500
1906	5.555	561	4.994		561	280.500
1907	6.804	566	6.238		566	283.000
1908	5.215	453	4.762		453	226.500
1909	4.881					
1910	4.688					

4.8 Frühe Nutzen-/Risiko-Bewertung des Arzneistoffes Sulfonal

Vor der Einführung des Sulfonals waren bereits eine Reihe neuer, teils synthetischer Hypnotika am Markt vertreten. Konventionelle Standard-Therapeutika waren Morphin, das bei Schlaflosigkeit auf Grund von Schmerzen oder Husten angewandt wurde und das Chloralhydrat. Die narkotischen Effekte dieser Substanzen waren allerdings stark ausgeprägt, so dass sie als Schlafmittel nicht besonders beliebt waren. Neuere hypnotisch wirkende Substanzen wie z.B. Paraldehyd oder Amylenhydrat wirkten zwar weniger narkotisch, hatten aber neben dem schlechten Geschmack, der die Compliance negativ beeinflusste, auch starke Nebenwirkungen. Zudem war die hypnotische Wirkung mitunter zu kurz oder schlecht ausgeprägt. Somit war ihr Nutzen-Risiko-Verhältnis für die praktische Therapie noch nicht zufriedenstellend. Gefordert wurden Substanzen, die in einem eng gefassten Indikationsgebiet, wie es hieß, „sicher“¹⁶² wirkten. Mit der Bezeichnung „sicher“ sollte zum Ausdruck gebracht werden, dass die gewünschte Wirkung nach der Applikation mit Gewissheit eintrat. Diese Forderung konnte mit Sulfonal erfüllt werden.

Sulfonal wurde von Eugen Baumann (1846–1896) erstmals synthetisiert und von Alfred Kast (1856–1903) eingeführt. Kast stellte es als ein simples Schlaf- und Beruhigungsmittel vor, das keine gefährlichen Nebenwirkungen habe. Seine Nutzen-Risiko-Bewertungen ergaben, dass Sulfonal „in bestimmten [...] bezeichneten Fällen von Schlaflosigkeit mit nahezu unbedingtem Erfolge angewendet werden konnte“, da in therapeutischen Dosierungen keine schädlichen Nebenwirkungen auftraten, und es sich damit um „eine für die ärztliche Therapie brauchbare Substanz“ handle.¹⁶³ Anschließend testeten mehrere Klinik-Ärzte das Präparat und berichteten von ihren Erfahrungen. Durch ihre zahlreichen Veröffentlichungen in unterschiedlichen Fachjournalen, die durch angefertigte Referate zusätzliche Verbreitung fanden, etablierte sich in den Fachkreisen ein Wirk- und Nebenwirkungsprofil des Wirkstoffes. Dieser Prozess dauerte im Falle des Sulfonals etwa vier Jahre. Bereits Kast wies in den Anfängen darauf hin, dass

¹⁶² Vgl. z.B. A. CAHN (1884), S. 769f.

¹⁶³ Vgl. A. KAST (1888), S. 312f.

eine klare Prüfung des Indikationsgebietes nötig sei. Fünf Jahre nach der Einführung stellte er schließlich heraus, dass Sulfonal in den Indikationsgebieten wie „einfache nervöse Schlaflosigkeit“ und bei „manchen psychischen Verstimmungszuständen“ als wenn auch nur symptomatisch wirkendes, aber „brauchbares Schlafmittel“ allgemein etabliert war. Es sei mitnichten ein „absolutes Hypnoticum“.¹⁶⁴ Damit kann es keinesfalls als ein „Panaceum“, wie es Bokor-Billmann 2012 nannte, bezeichnet werden.¹⁶⁵

Sulfonal blieb recht lange in der therapeutischen Anwendung, so sind noch Hinweise aus den Jahren 1907, 1926 und 1933 in der Literatur zu finden. Somit können die Darstellungen Goders¹⁶⁶ und Bokor-Billmanns¹⁶⁷, wonach neuere Substanzen wie z.B. das Veronal das Sulfonal weitestgehend aus dem Markt verdrängten, so verstanden werden, dass Sulfonal lediglich ein therapeutisches Nischenprodukt in der Psychiatrie blieb. Es fand noch als Reserve-Wirkstoff beispielsweise bei chronisch verwirrten Patienten, wenn andere Wirkstoffe versagten, Anwendung.¹⁶⁸ Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen ergab sich im Laufe der Zeit ein substanzspezifisches Risiko-Profil. Wiederkehrende Bestätigungen früherer Erkenntnisse, deren Kommentierung und Ergänzung, förderten einerseits den Bekanntheitsgrad der Ergebnisse, führten aber auch im Laufe der Zeit zu einer Art allgemein anerkannten Gemeinschaftswissens.

Ende der 1880er-Jahre war es bereits bei einigen Sulfonal-Anwendern üblich, ihr Erkenntnisbild durch Zahlen zu untermauern. So gab z.B. Schwalbe 1888 die Quoten einer erfolgreichen Therapie mit 66 %, und die der Nebenwirkungen mit 12 % an.¹⁶⁹ Matthes ermittelte 1888 eine Erfolgsquote von 81,25% und für Nebenwirkungen von 19,88%.¹⁷⁰ Im Vergleich dazu Zerke, der eine Erfolgsquote von 92% fest stellte und in 10–12%¹⁷¹ der Anwendungen Nebenwirkungen. Die Ergebnisse konnten im darauffolgenden Jahr in der Größenordnung bestätigt werden. Lewin versuchte 1893 eine zusammenfassende

¹⁶⁴ Vgl. A. KAST3 (1892), S. 69.

¹⁶⁵ Vgl. T. BOKOR-BILLMANN (2012), S. 64–67.

¹⁶⁶ Vgl. K. GODER (1985), S. 39.

¹⁶⁷ Vgl. B. BOKOR-BILLMANN (2012), S. 70f.

¹⁶⁸ Vgl. J. LANKWITZ-FRAENKEL (1907), S. 994–996; S. DAWIDENKOW (1926), 596–622; W. KALDEWEY (1933), S. 165–184; sowie H. MEHNER (1927), S. 142–150.

¹⁶⁹ Vgl. J. SCHWALBE (1888), S. 503.

¹⁷⁰ Vgl. M. MATTHES (1889), S. 33f.

¹⁷¹ Vgl. T. ZERNER (1888), S. 1546.

Darstellung, scheiterte aber an den stark schwankenden Werten in der Literatur. Ein Grund für die schwankenden Werte lag darin, dass in den einzelnen Studien zu wenig und zu unterschiedliche Probanden behandelt wurden. Oft wurde versucht, die Anzahl der Beobachtungen zu erhöhen, in dem nicht der Patient gezählt wurde, sondern die einzelnen Anwendungen. Die Methode war zwar weit verbreitet, lieferte aber auch keine präziseren numerischen Ergebnisse. Die neu erschienenen Berichte in der Fachliteratur umfassten schon infolge der gestiegenen Anwendungszahlen auch seltenere Nebenwirkungen, wie die Hämatorporphyrinurie. Es ließ sich wenigstens abschätzen, welche Nebenwirkungen häufiger vorkamen und welche selten waren. So waren Reaktionen, die heute als Hang-over bezeichnet werden, akzeptiert, da sie für den Patienten keine lebensbedrohliche Gefahr darstellten und reversibel waren. Im Bereich der Psychiatrie war diese Reaktion gar nicht unerwünscht. Die lang anhaltende sedierende Wirkung galt als besonders vorteilhaft, da erregte Patienten länger umgänglich waren. Auch allergische Hautreaktionen wurden als unkritisch eingestuft, da auch sie reversibel waren und nach Dosisreduktion nicht mehr auftraten. Mit dem zufälligen „Meldesystem“ war es allerdings möglich, auch seltene Reaktionen zu detektieren und zu bewerten. Die Hämatorporphyrinurie wurde von Friedländer 1894 für unbedeutend gehalten, da die bis dahin bekannt gewordenen 18 Todesfälle im Vergleich zu den mehreren zehntausend Anwendungen, wie er vermutete, nicht ins Gewicht fielen. Mayer wies 2010 darauf hin, dass ein geringer Verbreitungsgrad einer Publikation das Bekanntwerden einer unter Umständen gefährlichen Reaktion verhindern konnte und verwies auf die Arbeit zur Hämatorporphyrinurie Jolles aus den letzten Monaten des Jahres 1891.¹⁷² Die Aussage stimmt insofern nicht, als dass diese Reaktion seit diesem Zeitpunkt Gegenstand eines intensiven wissenschaftlichen Diskurses wurde, der den interessierten Therapeuten kaum entgangen seien dürfte. Die nächste Veröffentlichung zur Hämatorporphyrinurie erschien bereits im März 1892. Auch wenn die exakte Vorhersage einer Auftretens-Wahrscheinlichkeit nicht möglich war, konnten die Ärzte doch die Ergebnisse einer derartigen Risikoanalyse nahezu direkt in ihren praktischen Alltag einfließen lassen, zumal in den Veröffentlichungen konkrete Verfahrensweisen zur Vermeidung schwerwiegender Komplikationen vorgeschlagen wurden. Neben den einzelnen Kasuistiken

¹⁷² Vgl. K. MAYER (2010), S. 59.

gab es auch Arbeiten, die die Erkenntnisse resümierten und den Leser mit komprimierten Informationen versahen. Neben einer kurzen Überblick verschaffenden Arbeit von Fürst 1891 und der resümierenden Ausarbeitung Lewins, war die Zusammenfassung Kasts vier Jahre nach der Einführung die prominenteste Publikation, in der Kast die Indikation festlegte und auch Informationen zu Nebenwirkungen teilweise mit Quantifizierungen gab.

Die Rekonstruktion der Sulfonal-Herstellung für Deutschland der Firma Bayer zeigt, dass bereits drei Jahre nach der Einführung des Sulfonals genügend Patienten Sulfonal eingenommen hatten, dass seltene Reaktionen wiederholt festgestellt werden konnten. Am Beispiel Porphyrie, die drei Jahre nach der Einführung bekannt wurde, wird dies deutlich. Ab 1891 verdoppelte Bayer seine Produktion, um der Nachfrage gerecht zu werden. Fast zeitgleich mit der Ausweitung der Produktion traten auch vermehrt Porphyrien auf. Trotz dieser bekannten und mitunter lebensbedrohlichen Nebenwirkung verschwand Sulfonal nicht aus der Therapie. Die Produktionszahlen der Firma Bayer stiegen sogar weiterhin an. Damit akzeptierten die Therapeuten für ihre Behandlung das Risiko dieser selten auftretenden Nebenwirkung. Um die Anzahl der Todesfälle auf das Unvermeidliche zu reduzieren, etablierten sich risikominimierende Maßnahmen. Die bestanden vor allem in einer Optimierung der Dosis und in Harn-Kontrollen. Bekannt war, dass die Porphyrie vor allem nach längerer Behandlung auftrat und nicht sofort tödlich endete. Applikations-Pausen und engmaschige Harn-Kontrollen auf Verfärbungen waren die risikominimierenden Maßnahmen der Wahl, um tödliche Folgen der Nebenwirkung abzuwenden. Damit konnte die Gefahr, die von dieser Nebenwirkung ausging, verringert werden.

5 Zusammenfassung und Ergebnis

Der in der Zielstellung formulierte Untersuchungsgegenstand war die Frage, ob und wie weit im 19. Jh. bei der Anwendung von ersten synthetischen Arzneimitteln eine Nutzen-Risiko-Bewertung stattfand. Für diese völlig neuartigen Substanzen konnte ja – im Gegensatz etwa zu phytotherapeutischen Produkten – auf keinerlei therapeutischen und toxikologischen Erfahrungsschatz zugegriffen werden. Hierzu wurden die drei im 19. Jh. in die Therapie eingeführten Wirkstoffe Chloroform, Antipyrin und Sulfonal untersucht. Sie wurden exemplarisch wegen ihrer Marktbedeutung ausgewählt; alle verblieben längere Zeit in der praktischen Anwendung, wobei Antipyrin noch heute vermarktet wird. Zudem waren sie zur Zeit ihrer Einführung wirkliche Innovationen mit therapeutischem Zusatznutzen; allerdings war damals bereits allgemein bekannt, dass Substanzen auch kritische Nebenwirkungen, zum Teil mit Todesfolge haben können. Es ist also eine berechnete Frage, ob und auf welche Weise man sich einer Nutzen-Risiko-Abwägung näherte, ohne Instrumente einer systematischen klinischen Prüfung oder der medizinischen Statistik zur Verfügung zu haben.

Die neuen Substanzen wurden, teilweise vor der Markteinführung, anfangs vor allem durch Assistenzärzte in Kliniken getestet. Die Mittel Sulfonal und Antipyrin stellten die Wirkstoffhersteller zur Verfügung. Die Ärzte applizierten die neuen Substanzen ihren Patienten und beobachteten sie im Anschluss genau. Die Ergebnisse wurden in Form von Kasuistiken relativ zeitnah in Fachjournalen veröffentlicht. In den Arbeiten gingen die Autoren durchaus auf bereits veröffentlichte Erkenntnisse ihrer Kollegen ein, kommentierten oder ergänzten sie.

Für eine Nutzen-Risiko-Bewertung ist die Abschätzung des Nutzens wie des Risikos erforderlich. Durch eine Abwägung dieser beiden Aspekte ist es möglich, die Anwendung eines Arzneimittels fundiert zu rechtfertigen. Ein solches Vorgehen lässt sich für die untersuchten Substanzen tatsächlich nachweisen.

Der Nutzen einer Arzneitherapie war dadurch evident, dass im untersuchten Indikationsgebiet der gewünschte Wirkeffekt regelmäßig eintrat. Die Ärzte waren sich aber beim Einsatz von neuen Substanzen auch von vornherein im Klaren darüber, dass mit

Nebenwirkungen zu rechnen war. Ihre Beobachtungen fokussierten sie deshalb auch auf die Ermittlung von Nebenwirkungen, um in einer abschließenden Bewertung reproduzierbar eine Empfehlung auszusprechen.

Dies steht im Gegensatz zu der von Erika Hickel vertretenen These, dass erst Ende des 19. Jh. klar zwischen Haupt- und Nebenwirkung unterschieden wurde; es ist zudem so, dass der Begriff „Nebenwirkung“ im Zusammenhang mit einer Arzneimitteltherapie seit dem 18. Jahrhundert regelmäßig in der Literatur vorkommt. Ein prominentes, aber keineswegs das einzige Beispiel ist die Veröffentlichung des Arztes Johann Georg Zimmermann über die Therapie der Ruhr aus dem Jahre 1765. Die Fachpresse diskutierte Nebenwirkungen spätestens seit 1814.

Hinsichtlich einer quantitativen Abschätzung war man zunächst auf die zusammenfassende Bewertung möglichst zahlreicher Einzelfälle angewiesen. Zumindest in Deutschland konnten erst Ende des 19. Jh. die Risiken mittels statistischer Verfahren besser quantifiziert werden.

Erste Nutzen-Risiko-Bewertungen mit kleineren Patienten-Kollektiven führten Assistenzärzte mit Antipyrin und Sulfonal bereits etwa ein Jahr vor der Vermarktung durch die Wirkstoffhersteller durch. Neben den gewünschten Nutzen für die entsprechenden Indikationen wurden auch die Risiken bemerkenswert offen diskutiert. Bei Chloroform ließ sich für Deutschland keine größere systematische Untersuchung vor dem medizinischen Einsatz nachweisen. Das hängt vermutlich damit zusammen, dass Chloroform geraume Zeit, bevor es als Narkotikum benutzt wurde, bereits als Lösungsmittel bekannt und nicht eigens als Arzneimittel eingeführt wurde. Es hatte zudem als Narkotikum in England einen gewissen Bekanntheitsgrad erlangt, bevor es in Deutschland eingesetzt wurde. Sulfonal und Antipyrin hingegen waren in Deutschland erstmals synthetisiert worden und damit noch völlig unbekannt. In den im ersten Jahr durchgeführten klinischen Antipyrin- und Sulfonal-Studien wurden jeweils ca. 300 Patienten in den Indikationsgruppen Fieber beziehungsweise Schlaflosigkeit untersucht, bevor eine breite Vermarktung stattfand. Damit war es mit dem ersten Studien in der Summe möglich, häufig vorkommende Nebenwirkungen ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), mit denen sich ein praktischer Arzt in seinem beruflichen Alltag tagtäglich konfrontiert sehen musste, aufzudecken.

Neben der simplen Aufzählung der entdeckten Nebenwirkungen finden sich zunehmend quasi prästatistische Zahlenangaben über Haupt- und Nebenwirkungen in Prozent. Sie sollten die Größenverhältnisse zwischen erfolgreicher oder erfolgloser Therapie sowie die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen widerspiegeln. Auf diese Weise war es auch für den Leser deutlich einfacher zu bewerten, welches Risiko dem therapeutischen Nutzen gegenüberstand. Die Auswertung der Veröffentlichungen über Antipyrin ergab, dass prozentuale Angaben Mitte der 1880er-Jahre allmählich aufkamen, für Sulfonal 1888 gleich zu Beginn der Markteinführung. Für Chloroform legte Gurlt 1895 eine umfangreiche statistische Erhebung vor. Die über fünf Jahre hinweg gesammelten Daten zu Chloroform-Narkosen beruhten auf Patientenzahlen, die ausreichten, auch sehr seltene Nebenwirkungen zu beobachten.

Im Gegensatz zur Chloroform-Anwendung, bei der es gleich im ersten Jahr zu Todesfällen gekommen war, waren die beobachteten Risiken von Sulfonal und Antipyrin in den ersten drei Jahren unspektakulär. Die bis dahin festgestellten Nebenwirkungen wie Schweißausbrüche, Frösteln, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschläge bei Antipyrin sowie Hang-Over und Hautausschläge bei Sulfonal waren durch die zahlreichen Publikationen, Referate, und Vorträge der Referenten bald allgemein bekannt. Ebenso publik wurden risikominimierende Maßnahmen, deren Erfolge auch nachvollziehbar gemacht wurden. In jedem Fall gab es das ehrliche Bemühen, die Risiken der neuen Therapieformen systematisch zu ermitteln und durch geeignete Maßnahmen deutlich zu reduzieren. Teilweise gelang dies durch relativ einfache Maßnahmen, etwa bei der Sulfonaltherapie durch Urinkontrollen.

Der Umfang der ersten Tests ließ in Summe bereits valide Aussagen zu häufig vorkommenden Nebenwirkungen zu. Im Laufe von etwa drei Jahren waren sogar Nebenwirkungen bekannt, die nach heutigen Maßstäben als selten gelten, beispielsweise die Porphyrie nach Sulfonal oder insbesondere die Toxische Epidermale Nekrolyse, die 1887 von Baruch Spitz und nicht, wie bislang angenommen von Stevens und Johnson 1922 oder von Adam Lyell 1956, erstmals beschrieben wurde. Ihre Seltenheit war für den Anwender evident, sodass das Risiko akzeptiert wurde. Publikationen hierüber hatten auch keinen sichtbaren Einfluss auf die weiterhin steigende Wirkstoffproduktion. In einer vergleichbaren Zeitspanne von ca. 3,5 Jahren traten die schweren Nebenwirkun-

gen beim Sulfonal nach ca. 7 t und beim Antipyrin nach ca. 25 t hergestelltem Wirkstoff auf. Aus der Relation des hergestellten Wirkstoffes und der Tagesdosis, können die applizierten Gaben abgeschätzt werden. Demnach ergeben sich ca. 4,6 Millionen Einzelgaben beim Sulfonal und 7,1 Millionen für das Antipyrin.

Trotz verfügbarer Erkenntnisse aus der Literatur verblieb natürlich die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vor dem Ansetzen einer Therapie im Einzelfall bei den behandelnden Ärzten. Deren Vorgehensweise war präventiv zurückhaltend und wurde sinngemäß durch „vorsichtiges Abwägen“, durch die „Vorteile einer Therapie mit Nachteilen wie Nebenwirkungen erkaufte haben“ oder durch „Vor- und Nachteile in die Waagschale legen“ ausgedrückt. Praktisch kamen die neuen synthetischen Wirkstoffe nicht bei einfachen Krankheits-Symptomen zum Einsatz. Bis die Ärzte zu den neuen synthetischen Wirkstoffen griffen, musste der Patient ernsthaft erkrankt sein, was die Waagschale mehr zugunsten des Nutzens ausschlagen ließ. So gab es in der routinemäßigen ärztlichen Praxis keine Chloroform-Narkose bei einfachen Zahn-Operationen, Antipyrin erst ab hohem Fieber, auch Sulfonal etablierte sich vor allem bei hospitalisierten Patienten mit psychischen Grunderkrankungen. Es kann festgehalten werden, dass bei keiner der drei Substanzen in der regelmäßigen Praxis Nebenwirkungen vorhanden waren, die häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) tödliche oder unbeherrschbare Risiken bargen. Wenn eine sicher lebensbedrohliche Erkrankung vorlag war, wurde ein selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) vorkommendes Todesfallrisiko mit der Begründung akzeptiert, da mit Unterlassen der Therapie, z.B. einer Operation, der Tod durch die Krankheit mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit eingetreten wäre. Lag eine massive unheilbare aber nicht tödliche Erkrankung vor, z.B. in der Psychiatrie, schienen schwerwiegende aber sehr selten vorkommende Nebenwirkungen ebenfalls akzeptabel. In diesem Falle wurde eine Linderung der Krankheitssymptome für ohnehin unheilbar Kranke stärker gewertet. Bislang ging man davon aus, dass Arzneimittelrisiken bei der Therapie mit neuen synthetischen Substanzen im 19. Jh. kaum Beachtung fanden. Dieser Wissenstand muss jedoch korrigiert werden. Bereits im 18. Jh. sind Hinweise darauf zu finden, dass neben der Hauptwirkung auch Nebenwirkungen diskutiert wurden. Hieran ist ersichtlich, dass die Wissenschaftler durchaus Interesse an der Erforschung der Arzneimittelrisiken hatten. Im 19. Jh taucht das Wort Nebenwirkung neben anderen Synonymen wie z.B. etwa

„Unannehmlichkeiten“, ein Begriff den Maio 2000¹ wieder aufgreift oder lästige Wirkungen im Zusammenhang mit Arzneimittelanwendungen überaus häufig auf. Damit war eindeutig ein Bewusstsein für Nebenwirkungen in der Arzneimittel-Therapie vorhanden. Wie schon Gerken 1977² feststellte, existierten auch bereits klinische Forschungsmethoden. Zwar fokussierten sich die Wissenschaftler zunächst auf die Hauptwirkung, Nebenwirkungen ließen sich aber genauso gut nachweisen. Wie Smith 2005³ herausstellte, verfolgten die Ärzte stets den Ansatz des *nil nocere*. Das bedeutet, dass durch die ärztliche Therapie kein zusätzliches Leid erzeugt werden darf. Das war stets Maxime ärztlichen Handelns und ist als solches auch Voraussetzung für die heute geübte Praxis der Nutzen-Risiko-Bewertung. In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass bereits bei und teilweise vor der Markt-Einführung früher synthetischer Arzneimittel im 19. Jh. eine relativ ausgefeilte Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgte. Sie fand allerdings noch kaum mittels statistischer Methoden und nicht in systematischen klinischen Studien statt, sondern ergab sich aus der Gesamtschau kasuistischer Veröffentlichungen in der einschlägigen Fachpresse. Am Beispiel von Antipyrin und Sulfonal wird deutlich, dass zum ausgehenden 19. Jh. die neuen Substanzen noch *vor* einer breiten Vermarktung an Patienten getestet wurden. Die Untersuchungen der Ärzte hatten im Wesentlichen zum Ziel, die Vorteile gegenüber herkömmlichen Wirkstoffen herauszufinden und die Nebenwirkungen aufzudecken, um abschließend eine Empfehlung für oder gegen die neuen Substanzen aussprechen zu können.

Zusammenfassende Darstellungen zu Nebenwirkungen einzelner Substanzen beziehungsweise Substanzklassen oder der Arzneimittel insgesamt gab es gegen Ende des 19. Jh., wobei das 1881 erstmals erschienene Buch Lewis Lewins „Die Nebenwirkungen der Arzneimittel“ herausragt. Im Gegensatz zur Theorie Erika Hickels markiert diese Veröffentlichung aber wie dargelegt keineswegs den Beginn der Nebenwirkungsfor-

¹ Vgl. G. MAIO (2000), S. 389.
² Vgl. G. GERKEN (1977), S. 10–29
³ Vgl. C. SMITH (2005), S. 371–377
⁴ Vgl. E. HICKEL (1994), S. 53.

kenntnisse zu den neuen Wirkstoffen austauschten. Das mehrfach aufgelegte Werk Lewins stellt damit den jeweiligen Status quo eines bereits vorhandenen Wissens um Arzneimittelsrisiken dar. Der Beginn der Nebenwirkungsforschung kann also mitnichten an den Werken Lewins festgemacht werden, sondern dürfte mit der beginnenden Industrialisierung der Pharmazeutischen Industrie zusammenfallen. Damit erhielten Fragen zu Nutzen und Risiko eine neue Dimension, ermöglichte doch die industrielle Fertigung eines Wirkstoffes eine wesentlich schnellere und breitere Versorgung von Patienten. Wie Wiesemann 2006⁵ feststellte, führte die beginnende Massenversorgung zum Ende des 19. Jh. nicht nur zu einer Veränderung des traditionellen Arzt-Patienten-Verhältnisses, in der einzelne und vor allem spezielle Therapien im Vordergrund standen, sondern es entstanden fast standardisierte Massentherapien. Sollten die vermarkteten Substanzen ein nicht kalkulierbares Risiko beinhalten, so waren schnell und gleichzeitig viele Menschen von einer Gefahr, und nicht zuletzt auch der Ruf des Unternehmens betroffen. Natürlich waren aus Einzelfall-Meldungen keine allgemein gültigen Aussagen ableitbar, sodass für den Beweis einer Wirkung oder Nebenwirkung Wiederholungen gleicher oder ähnlicher Resultate erforderlich waren. Deswegen bedurfte es letztlich statistischer Auswertemethoden, um allgemein gültige Aussagen treffen zu können. Diese Entwicklung setzte in England wesentlich früher ein⁶ als in Deutschland, wo die Mediziner, um die Risiken der Chloroform-Narkose bewerten zu können, in Ermangelung eigener statistischer Untersuchungen auf die Ergebnisse ihrer englischen Kollegen zurückgriffen und erst allmählich begannen, eigene Statistiken zu erstellen. In diesem Punkt irrt Weiss 2005, wenn sie eine klare Trennung zwischen angelsächsischen statistischen Erhebungen und den deutschen Ergebnis-Auswertungen sieht.⁷

Die breit angelegte, auf Kongressen und in der Fachpresse geführte Diskussion um neue Wirkstoffe war gängige Praxis im ausgehenden 19. Jh. Viele Experten testeten in kurzer Zeit die neuen synthetischen Substanzen an ihren Patienten und veröffentlichten ihre absolut praxisnahen Erfahrungen zeitnah in der Fachpresse. Solange statistische Erhe-

⁵ Vgl. C. WIESEMAN (2006), S. 338.

⁶ Vgl. z.B. W.G. ROTHSTEIN (2008) S. 12. Im Jahr 1562 wurden in London mit den „Bills of Mortality“ eine Trentanalyse über „plague deaths“ veröffentlicht. Diese statistische Erhebung beinhaltet Sterblichkeitstabellen, und Auswertungen zur Gesundheit der Bevölkerung. Sie gehört mit zu den ersten Vorläufern statistischer Erhebungen.

⁷ Vgl. C. WEISS (2005), S. 8f.

bungen noch fehlten, erschloss sich das Gesamtbild allerdings nur dem regelmäßigen Leser, zudem hing der Informationsgrad der Ärzte direkt von der Verbreitung der führenden Fachzeitschriften ab. Im Gegensatz zu den heutigen klinischen Prüfungen, die oft unter praxisfernen Bedingungen mit einem hoch selektierten Patientengut durchgeführt werden, mag sich bisweilen aber ein Vorteil durch die authentischen Schilderungen der Arzneimittelreaktionen unter realen Praxisbedingungen ergeben haben.

In diesem Zusammenhang ist interessant, dass heute wieder Bestrebungen zu finden sind, die unter Einsatz des Internets den breiten Austausch von Erfahrungen mit neuen Substanzen im praktischen Alltag fördern sollen. So stellte die Firma coliquio GmbH in Konstanz am 10. März 2014 fest, dass „der tatsächliche Wert eines neuen Präparates in der täglichen Praxis [...] Erfahrungen in der Anwendung“ voraussetzt. Hierfür stellt die Firma 5.200 Erfahrungsberichte (kostenpflichtig) zu Verfügung.⁸

⁸ Coliquio: 5.200 Erfahrungsberichte zu neuen Medikamenten. Letzter Zugriff 8. März 2014 09:55, URL: <http://www.coliquio.de/l.php?i=146415976&m=4f4f46ae>.

6 Verzeichnisse

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb 1: Frühe Auswertung einer Narkosestatistik mit Darstellung der Todesfälle im Vergleich zu den Anwendungen	26
Abb 2: Sphygmograph nach Etienne Jules Marey	31
Abb 3: Gegenüberstellung der durchgeführten Narkosen pro Jahr, den aufgetretenen Todesfällen sowie das Verhältnis aus einem Todesfall pro Anzahl der durchgeführten Narkosen.	49
Abb 4: Graphische Darstellung mit Trend-Linien der Anwendungen von Chloroform und Ether	49
Abb 5: Graphische Darstellung mit Trend-Linien des Verhältnisses von Todesfall pro Anzahl der durchgeführten Narkosen	50
Abb 6: Darstellung der Reaktion des Pupillar-Reflexes nach Czempin 1897. Der linke Bereich beschreibt den wachen Patienten, rechts nehmen die Reflexe bis zum Tod ab. Die Mitte stellt den optimalen Bereich für die Operation dar.	52
Abb 7: Auszug aus dem Bericht der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1884	73
Abb 9: Strukturformeln Chinizin und Antipyrin aus dem Jahr 1887	75
Abb 11: Veröffentlichung von Baruch Spitz	116
Abb 15: Graphische Darstellung der Sulfonal Produktionsmengen von 1888 bis 1910 mit Rekonstruktionen der Zahlen von 1889 bis 1897.....	195

6.2 Tabellenverzeichnis

Tbl 1:	Übersicht zur Klassifizierung von Nebenwirkungen und die dafür nötige Anzahl an Probanden.....	70
Tbl 2:	Übersicht über die Herstellung und die errechneten Verbräuche von Antipyrin pro Jahr.....	145
Tbl 3:	Datentabelle für internationale und deutsche Sulfonal Produktion von 1888–1910	196

6.3 Quellen- und Literaturverzeichnis

6.3.1 Gedruckte Quellen und Literatur

ALEXANDER: Über das Antipyrin und seine Wirkung bei fieberhaften Krankheiten. Aus der Klinik des Herrn Geheimrath Biermer in Breslau. In: Breslauer Aerztliche Zeitschrift 6 (1884), S. 129–139.

ALT: Die neueren Arbeiten über Sulfonal. In: Centralblatt für klinische Medicin 9 (1888), S. 751–753.

ANDERSON, Stuart: The 'dawn of pharmacovigilance?' A re-appraisal of the Lancet commission on chloroform and other anaesthetics 1893. 2012. (noch unveröffentlicht)

AVORN, Jerry: Two centuries of assessing drug risks. In: The New England Journal of Medicine 347 (2012), S. 193–197.

BALZ, Viola: Zwischen Wirkung und Erfahrung – eine Geschichte der Psychopharmaka. Neuroleptika in der Bundesrepublik Deutschland, 1950-1980. Bielefeld 2010, ursprünglich Diss. rer. nat. Braunschweig 2009.

BERDACH, Carl: Beiträge zur Wirkung des Antipyrin. In: Wiener Medizinische Wochenschrift 38 (1888), S. 329–331.

BERDACH, Carl: Wirkung des Antipyrin. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 14 (1888), S. 386f.

BEREND, Nicolas: Zur Chloroform-Casustik. Geordnete Zusammenstellung der aus zuverlässigen in- und ausländischen Quellen gesammelten Todesfälle nach dem anästhetischen Gebrauche des Chloroforms. Hannover 1850.

BEREND, Nicolas: Zur Chloroform-Frage. Ein zweiter Beitrag zur Chloroform-Casuistik. Bresslau 1852.

BERGMAN, Norman A.: The legacy of John Snow. An appreciation of his life and scientific contribution on the 100th anniversary of his death. In: Anesthesiology 19 (1958), S. 595–606.

- BERNOULLI, D.: Zur Kenntnis der Nebenwirkungen des Antipyrins. In: Allgemeine Medicinische Central-Zeitung 57 (1888), S. 117.
- BINZ, Carl: Grundzüge der Arzneimittellehre. Zweite, neu bearbeitete Auflage, Berlin 1869.
- BINZ, C.: Vorlesung über Pharmakologie für Ärzte und Studierende. Zweite, gänzlich umgearbeitete Auflage. Berlin 1891.
- BINZ, C.: Grundzüge der Arzneimittellehre. Ein klinisches Lehrbuch. Neunte, neu bearbeitete Auflage, Berlin 1886.
- BINZ, C.: Grundzüge der Arzneimittellehre. Ein klinisches Lehrbuch. Elfte, gemäss dem „Arzneibuch für das Deutsche Reich“ von 1890 neu bearbeitete Auflage, Berlin 1891.
- BINZ, C.: Grundzüge der Arzneimittellehre. Ein klinisches Lehrbuch. Vierzehnte gemäß dem „Arzneibuche für das Deutsche Reich“ von 1910 völlig umgearbeitete Auflage. Berlin 1912.
- BOKOR-BILLMANN, Therezia: Sulfonal: Geschichte eines Schlafmittels im 19. Jh., Diss. med. Heidelberg 2012.
- BONß, Wolfgang: Vom Risiko. Unsicherheit und Ungewissheit in der Moderne. Hamburg 1995.
- BÖSCHEN, S.: DDT and the dynamics of risk knowledge production. In: Hyle 8-2 (2002), S. 67–86.
- BRANDT, Ludwig (Hrsg.): Illustrierte Geschichte der Anästhesie. Stuttgart 1997.
- BROCK, Claire: Risk, Responsibility and Surgery in the 1890s and Early 1900s. In: Medical History 57 (2013), S. 317–337.
- BRUNE, K.: 100 Years of Pyrazolone Drugs. An Update. Basel Boston Stuttgart 1986.
- BUCHBERGER, Dietmar / Jürgen METZNER: „Versuchstier“ Mensch?. Frankfurt 2005.
- BUCHHEIM, Rudolf: Lehrbuch der Arzneimittellehre. Dritte Auflage, Leipzig 1879.
- BUDD, Herbert W.: Two cases of delivery under the influence of chloroform. In: Provincial Medical and Surgical Journal 12 (1848), S. 62–63.

- BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V. (Hrsg.): Arzneimittel – Chancen und Risiken. Vertrauen und Angst in der Medizin und im täglichen Leben. Frankfurt 1985.
- BUSCH, A.: Zur antifebrilen Wirkung des Antipyrin. Aus dem allgemeinen Krankenhaus zu Lübeck. In: Berliner Klinische Wochenschrift 21 (1884), S. 424–425.
- BÜTTNER, Herbert: Die Arzneimittelsicherheit bei Humanarzneimitteln, mit besonderer Betrachtung des Einflusses von Krisenfällen auf die Regelsetzung, Diss. rer. nat. Bonn 2010.
- CAHN, A.: Ueber Antipyrin und Antipyrinexanthem. Aus der medicinischen Klinik des Herrn Geheimrath Kussmaul in Strassburg i.E. In: Berliner Klinische Wochenschrift 21 (1884), S. 569–571.
- CLOETTA, A[rnold]: Lehrbuch der Arzneimittellehre nebst Anleitungen der Arzneimittelverordnung. Freiburg i. B./Tübingen 1881.
- CZEMPIN, A.: Die Technik der Chloroformnarkose für Ärzte und Studierende. Zweite Auflage, Berlin 1897.
- CYON, E: Methodik der Physiologischen Experimente und Vivisectionen. Mit Atlas. Giessen, 1876.
- DAVIES, D. M.: 2000 Years of adverse drug reactions. In: Adverse Drug Reaction Bulletin 199 (1999), S. 759–762..#
- DAWIDENKOW, S.: Auf hereditär-abiotrophischer Grundlage akut auftretende, regressierende und episodische Erkrankungen des Nervensystems und Bemerkungen über die familiäre subakute, myoklonische Dystonie. In: Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 105 (1926), S. 596–622.
- DEFALQUE, Ray / Amos WRIGHT: The discovery of chloroform: has David Waldie's role been exaggerated? In: Anesthesiology 114 (2011), S. 1004–1005.
- DEMME, R.: Physiologische und therapeutische Beiträge zur Kenntnis des Antipyrins. (Zweiter Theil.) In: Fortschritte der Medicin 2 (1884), S. 689–704.
- DYKES, Michael H.M.: The early years: 1846-1912. In: International Anesthesiology Clinics 8 (1970), S. 175–188.

- EBERT, Andreas / Mathias DAVID: Johannes von Mikulicz-Radecki und die Mikulicz-Klemme. In: Geburtshilfe und Frauenheilkunde. Geschichte der Gynäkologie. 72 (2012), S. 285–286.
- EIDEN, Fritz: Chinin und andere Chinaalkaloide. In: Pharmazie in unserer Zeit 27 (1998), S. 74–86.
- ERNST: Mayer, G. Über individualisierte Antipyrese. (Votr. f. d. Frühjahrsvers. d. Vereins d. Ärzte d. Reg.-Bez. Aachen. 8. Mai 1884.) (Deutsche med. Wochenschrift 1884. No. 30) In: Centralblatt für klinische Medicin 5 (1884), S. 659–660.
- FALCK, F. A.: Lehrbuch der Praktischen Toxikologie für praktizierende Ärzte und Studierende mit Berücksichtigung der gerichtsärztlichen Seite des Faches bearbeitet. Stuttgart 1880.
- FALKENHEIM, H.: Aus der medicinischen Universitäts-Klinik des Herrn Professor Naunyn zu Königsberg i. Pr. Zur Wirkung des Antipyrins. In: Berliner Klinische Wochenschrift 21 (1884), S. 369–370.
- FILEHNE, Wilhelm (Hrsg.): Dr. Cloetta's Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiversorgung. Zehnte, theilweise völlig neubearbeitete Auflage, Tübingen und Leipzig 1901.
- FILEHNE, Wilhelm: Ueber das Antipyrin, ein neues Antipyreticum. In: Zeitschrift für klinische Medicin 7 (1884), S. 641–642.
- FISCHER, B.: Das Sulfonal, ein neues Schlafmittel. In: Pharmazeutische Zeitung 33 (1888), S. 235.
- FISCHER, Bernhard: Die neuen Arzneimittel. Für Apotheker, Aerzte und Drogisten. Berlin 1887.
- FISCHER, Ferdinand: Jahresbericht über die Leistung der chemischen Technologie mit besonderer Berücksichtigung der Gewerbestatistik für das Jahr 1884. Leipzig 1885.
- FORTH, W. / H. HABS / M. HABS: Arzneimittel. In: Amberger-Lahrmann, M[echthild] (Hrsg): Gifte. Geschichte der Toxikologie. Berlin / Heidelberg 1988, S. 47 – 87.
- FRAENKEL, A: Ueber Antipyrinbehandlung des acuten Gelenkrheumatismus. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 12 (1886), S. 772–774; 751–752

- FRAENKEL, James: Einige Bemerkungen über die Wirkung des Sulfonals. In: Berliner-Klinische Wochenschrift 25 (1888), S. 695.
- FRAENKEL, James: Zur Casuistik der Sulfonalwirkung. In: Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin 59 (1902), S. 953–962.
- FRANZ: Ueber Sulfonalwirkung. In: Therapeutische Monatshefte 4 (1890), S. 119–121.
- FRIEDLÄNDER, Julius: Antipyrin in der Kinderpraxis (Scarlatina und Bronchitis acuta). Therapeutische Monatshefte 1 (1887), S. 302–303.
- FRIEDLÄNDER, Richard: Ueber Nebenwirkungen und Intoxicationen bei der Anwendung neuer Arzneimittel. 6. Sulfonal. In: Therapeutische Monatshefte 8 (1894), S. 183–185; S. 231–233.
- FRIEDRICH, Christoph / Wolf-Dieter MÜLLER-JAHNCKE: Von der Frühen Neuzeit bis zur Gegenwart. Eschborn 2005 (Geschichte der Pharmazie / R. Schmitz; 2).
- FÜRBRINGER: Mendel. Die Anwendung des Antipyrins bei Nervenkrankheiten. In: Fortschritte der Medizin 5 (1887), S. 630.
- FÜRBRINGER: P. Guttmann. Ueber Nebenwirkungen des Antipyrins. In: Fortschritte der Medizin 5 (1887), S. 602.
- FÜRST, Camillo: Ueber die Giftwirkung des Sulfonals. In: Internationale klinische Rundschau 5 (1891), S. 1874–1881, 1919–1922, 1998–2002
- GABRIELLA, Pedroni / Peter ZWEIFEL: Chance und Risiko. Messung, Bewertung Akzeptanz. Basel 1988 (Studien zur Gesundheitsökonomie 11).
- GEIER, A: Zur Wirkung des Antipyrins bei Kindern und Erwachsenen. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 10 (1884), S. 728–731.
- GERKEN, Guido: Zur Entwicklung des klinischen Arzneimittelversuches am Menschen. Diss. med. Mainz 1977.
- GILBERT: Ueber Sulfonalismus. In: Internationale klinische Rundschau 5 (1891), S. 1483–1485.
- GINSCHOR, Johannes: Über Anwendung des Chloroforms in der Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe. Jena 1864.

- GODER, Kristina: Zur Einführung synthetischer Schlafmittel in die Medizin im 19. Jahrhundert. Frankfurt am Main / Bern / New York 1985 (Marburger Schriften zur Medizingeschichte; 18).
- GOERIG, M / H. BÖHRER: Historische Vignette. Äther versus Chloroform. Geschichte der Anästhesie In: Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie 29 (1994), S. 125–126.
- GOERIG, M. / J. SCHULTE: Otto Kappeler – ein Wegbereiter der deutschsprachigen Anästhesie. In: Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie 30 (1995), S. 426–435.
- GORDON, H. Laing: Sir James Young Simpson and Chloroform (1811–1870). London 1897.
- GOTTLIEB, R.: Calorimetrische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Chinins und Antipyrins. In: Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie 28 (1891), S. 167–185.
- GOTTLIEB, R.: Experimentelle Untersuchung über die Wirkungsweise temperaturherabsetzender Arzneimittel. In: Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie 26 (1890), S. 419–452.
- GÖTZE: Einige Bemerkungen über die Wirkung des Antipyrin. Aus der medicinischen Klinik des Herrn Prof. Rossbach zu Jena. In: Berliner Klinische Wochenschrift 22 (1885), S. 145–146.
- GURLT, E.: Zur Narkotisirungs-Statistik. In: Archiv für klinische Chirurgie 42 (1891), S. 282–301.
- GURLT, E.: Zur Narkotisirungs-Statistik. In: Archiv für klinische Chirurgie 46 (1893), S. 139–176.
- GURLT, E.: Zur Narkotisirungs-Statistik (Vierter Bericht, 1893–1894). In: Archiv für klinische Chirurgie 48 (1894), S. 223–274.
- GURLT, E.: Zur Narkotisirungs-Statistik. (fünfter Bericht 1894–1895.) In: Archiv für klinische Chirurgie 55 (1896), S. 91–169.
- GURLT, E.: Zur Narkotisirungs-Statistik. (Sechster Bericht 1895–96, 1896–97.) In: Archiv für klinische Chirurgie 55 (1897), S. 473–519.

- GUTTMANN, Paul: Aus dem städtischen Krankenhaus Moabit in Berlin. Ueber die Wirkung des Antipyrin. In: Berliner Klinische Wochenschrift 21 (1884), S. 305–306.
- GUTTMANN, Paul: Ueber Antipyrin. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 10 (1884), S. 484–486.
- HAGER, H / B. FISCHER / C. HARTWICH: Kommentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich Dritte Ausgabe, (Pharmacopoea Germanica, III.). 2 Bde. Berlin 1891.
- HAHN, Martin: X. Ueber den Einfluss des Sulfonals auf den Eiweisszerfall. Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin. In: Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und klinischer Medizin 125 (1891), S. 182–188.
- HARTKE, K. (Hrsg.) / H. ALTHOFF: DAB 9-Kommentar. Deutsches Arzneibuch, 9. Ausgabe 1986 mit wissenschaftlichen Erläuterungen. Bd 2: Monographien A–L. Stuttgart / Frankfurt 1887.
- HEINRICHS, Bert: Forschung am Menschen. Elemente einer ethischen Theorie biomedizinische Humanexperimente. Berlin / New York 2006 (Studien zur Wissenschaft und Ethik; 3).
- HENNIG, Beate: Ludwig Knorr (1859–1921) - Leben und Werk des Jenaer Chemikers unter besonderer Berücksichtigung seiner Arbeiten zur Darstellung erster synthetischer Analgetika und Antipyretika. Diss. rer. nat. Jena 1993.
- HENNING, Hans-Dieter / Heinz Erich STIENE: Ein Lyell-Syndrom im Mittelalter?. In: Pulheimer Beiträge für Geschichte und Heimatkunde 15 (1991), S. 94–100.
- HERKNER, Harald / Markus MÜLLER: Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik. Grundlagen, Interpretationen und Umsetzung: Evidence Based Medicine. Dritte, überarbeitete und erweiterte Auflage, Wien 2011.
- HERTING: Ueber Sulfonal, Trional und Tetronal. In: Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin 51 (1895), S. 98–112.
- HEYFELDER, F: Die Versuche mit dem Schwefeläther, Salzäther und Chloroform und die daraus gewonnenen Resultate in der chirurgischen Klinik zu Erlangen. Erlangen 1848.

- HICKEL, Erika: Bei Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie'... die Wissenschaft? Nebenwirkungen: das paradigmatische Problem der Arzneimittelforschung. In: Mitteilungen der TU Braunschweig 29 (1994), S. 50–57.
- HILDEBRANDT, Hermann: Neue Arzneimittel. Beziehungen zwischen deren chemischen Konstitution und pharmakologischer Wirkung mit Berücksichtigung synthetisch hergestellter Arzneimittel. Für Chemiker, Pharmazeuten und Mediziner. Leipzig 1907.
- HIRSCH, A. (Hrsg.): Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte aller Zeiten und Völker. Dritte, unveränderte Auflage. 5 Bde und 1 Ergbd. München/Berlin 1962.
- HISTORISCHE KOMMISSION BEI DER BAYRISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN (Hrsg.): Neue Deutsche Biographie. Bd. 7: Grassauer – Hartmann. Berlin 1966.
- HISTORISCHE KOMMISSION BEI DER BAYRISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN (Hrsg.): Neue Deutsche Biographie. Bd. 17: Melander – Moller. Berlin 1994.
- HOFFER, L. von.: Ueber den Werth des Antipyrins als Antipyreticum. In: Wiener Medizinische Wochenschrift 34 (1884), S. 1391–1393.
- HOLUBAR, K.: Die Rittersche Dermatitis exfoliativa neonatorum und die toxische epidermale Nekrolyse (TEN). In: Nova Acta Leopoldina 89 (2004), S.119–124.
- HUETER, C: Zur Morphin-Chloroformnarkose. In: Centralblatt für Chirurgie 4 (1877), S. 673f.
- HUSEMANN, Th. / A. HUSEMANN: Handbuch der Toxikologie. Berlin 1867.
- HUSEMANN, Theodor: Handbuch der gesamten Arzneimittellehre. Mit besonderer Rücksichtnahme auf die zweite Auflage der Deutschen Pharmacopoe für Aerzte und Studierende. 2 Bde. Zweite, umgearbeitete Auflage, Berlin 1883.
- IMLACH, H.: On the necessity of employing the chloroform in a state of purity. In: Provincial Medical and Surgical Journal 12 (1848), S. 656–658.
- IRRGANG, Bernhard: Risiko – ein Problemgeschichtlicher Abriss. In: Wissenschaftliche Zeitschrift der TU Dresden 3-4 (2006), S. 15–18.
- JACKSON, R.: Sir Jonathan Hutchinson on toxic epidermal necrolysis – an historical note. In: British Journal of Dermatology 91 (1974), S. 469–472.

- JACOBI, C.: Pharmakologie. Kast. 1) Zur Kenntniss der Sulfonalwirkung. Dr. Emil Schäffer (Heppenheim a.d. Bergstr.). 2) Zur Kenntnis der Sulfonalwirkung. In: Fortschritte der Medicin 11 (1893), S. 409–410.
- JAKSCH, R.: Russell Forsbrook. Antipyrin in the treatment of migraine. In: Fortschritte der Medicin 6 (1888), S. 186.
- JAPP, Klaus Peter: Risiko. Bielefeld 2000.
- JOLLES, Adolf F.: Ueber das chemische Verhalten der Harne nach Sulfonal-Intoxication. In: Internationale klinische Rundschau 5 (1891), S. 1913–1916; 1953–1959.
- JOLLES, F.: Ueber das Verhalten der Harne nach Sulfonalintoxikation. In: Pharmazeutische Post 24 (1891), S. 1123–1128.
- KAATZER, Peter: Antipyrin bei Phthisis. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 11 (1885), S. 270–273.
- KALDEWEY, W.: Landry'sche Paralyse, Porphyrrie, Sulfonal. In: Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 145 (1933), S. 165–184.
- KARCH, Steven: A Brief History of Cocaine. Second edition, Boca Raton 2006.
- KARGER-DECKER, Bernt: Besiegter Schmerz. Geschichte der Narkose. Leipzig 1984.
- KA1, A.: Sulfonal, ein neues Schlafmittel. In: Berliner Klinische Wochenschrift 25 (1888), S. 309–314.
- KA2, A.: Ueber die Art der Darreichung und Verordnung des Sulfonals. In: Therapeutische Monatshefte 2 (1888), S. 316–319.
- KA3, A.: Zur Kenntniss der Sulfonalwirkung. In: Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie 31 (1892), S. 69–84.
- KAYSER: Alexander. Über das Antipyrin und seine Wirkung bei fieberhaften Krankheiten. (Aus der Klinik des Prof. Biermer.) (Breslauer ärztl. Zeitschrift 1884. No. 11.). In: Centralblatt für klinische Medicin 5 (1884), S. 582.
- KAYSER: Alexander. Über das Antipyrin und seine Wirkung bei fieberhaften Krankheiten. (Aus der Klinik des Prof. Biermer.) (Breslauer ärztl. Zeitschrift 1884. No. 14.). In: Centralblatt für klinische Medicin 5 (1884), S. 599.

- KAYSER: Secchi: Zur Wirkung des Antipyrin bei Phthise. Exanthem nach Anwendung desselben. (Breslauer ärztl. Zeitschrift 1884. No. 15.). E. Bielschowsky. Beiträge zur Antipyrinbehandlung. (Ibid. No. 16.). In: Centralblatt für klinische Medicin 5 (1884), S. 819f.
- KEBLER, Lyman Frederic / Francis Patterson MORGAN / Philip RUPP: The harmful effects of acetanilid, antipyrin, and phenacetin. Washington 1909.
- KEYS, Thomas: Die Geschichte der chirurgischen Anaesthesie. Berlin Heidelberg New York 1968.
- KISCH, Heinrich: II. Zur Casuistik der Sulfonalwirkung. In: Berliner Klinische Wochenschrift 26 (1889), S. 128.
- KISPERT, G.: E. Suñer (Madrid). La antipirina. (El Genio-Medico-Quirurgico 1884). No 1430. Aug. 5 u. No 1434. Sept. 7.) In: Centralblatt für klinische Medicin 5 (1884), S. 803–804.
- KNEBEL, Emil: Mittheilungen aus dem Städtischen Krankenhause zu Wiesbaden über die daselbst während der Epidemie im Sommer 1885 behandelten Fälle von Typhus abdominalis. Diss. med. Würzburg 1886.
- KNIGHT, Paul / Douglas BACON: An unexplained death. Hannah Greener and Chloroform. In: Anesthesiology 96 (2002), S. 1250–1253.
- KNOLL, Philipp: Über die Wirkung von Chloroform und Äther auf Athmung und Blutkreislauf. Einleitung und erste Mittheilung. In: Sitzungsberichte der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften, mathematisch-Naturwissenschaftlichen Classe LXXIV 3 (1878), S. 233–269.
- KNORR, Ludwig: Darstellung von Oxypyrazolen durch Einwirkung von Acetessigestern, ihrer Substitutionsprodukten und Homologen auf Hydrazine (D.P. 264298 vom 22. Juli 1883). In: Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 17 (1884), S. 149.
- KOBER: Über Sulfonalvergiftung. In: Centralblatt für klinische Medicin 13 (1892), S. 185–188.
- KOBER, Rudolf: Lehrbuch der Pharmakotherapie. Stuttgart 1897.

- KOBERT: W. Filehne. Über das Antipyrin, ein neues Antipyreticum. (Zeitschrift für Klin. Medicin 1884. Bd. VII Hft. 6. P. 641.) In: Centralblatt für klinische Medicin 5 (1884), S. 468–469.
- KREHL, L.: Bemerkung zu einigen Versuchen über die Wirkungsweise antipyretischer Medikamente. Aus der medicinischen Poliklinik in Jena. In: Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie 43 (1900), S. 149–150.
- KUHE-WIEGANDT, H.: Über den Einfluss des Fiebers auf den arteriellen Blutdruck. Aus der medicinischen Klinik in Bern. In: Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie 20 (1886), S. 126–148.
- KURZ: Maragliano. Lántipirina: Nuovo antipiretico. (Gaz. Degli osp. 1884. No. 72.). In: Centralblatt für klinische Medicin 5 (1884), S. 673–674.
- LADENBURG (Hrsg.): Handwörterbuch der Chemie. Bd. 5. Breslau 1887.
- THE LANCET COMMISSION ON ANÆSTHETICS: The Conclusion of the Commission. In: The Lancet 122 (1883), S. 1490–1498.
- LANGGAARD, A. / S. RABOW: Ueber Sulfonal (Bayer). In: Therapeutische Monatshefte 2 (1888), S. 237–239.
- LANGGARD: Kast. Sulfonal, ein neues Schlafmittel. Rabbas. Ueber die Wirkung des Sulfonals. In: Fortschritte der Medicin 6 (1888), S. 389–391.
- LANKWITZ-FRAENKEL, James: Demonstration. Verhandlung psychiatrischer Vereine. 124 Sitzung des psychiatrischen Vereins zu Berlin am 14. Dezember 1907. In: Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin 64 (1907), S. 994–996.
- LAQUER, L. / A. Cramer: XIII. Wanderversammlung der Südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte in Freiburg i. B. am 9. und 10. Juni 1888. XV. Dr. A. Cramer (Freiburg): Über die Wirkung des Sulfonals bei Geisteskranken. In: Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 20 (1889), S. 586–589.
- LENHARTZ: Ueber Antipyrin bei Gelenkrheumatismus. Deutsche militärärztliche Zeitschr. 1885. pag. 191. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 11 (1885), S. 480.
- LÉPINE, R.: Sur l'antipyrine considérée comme médicament nervin. Lyon médical. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 14 (1888), S. 365.

- LEWIN, L.: Nachtrag zu den Mittheilungen über Antipyrin. In: Berliner Klinische Wochenschrift 21 (1884), S. 725.
- LEWIN, Louis: Die Nebenwirkung der Arzneimittel. Berlin 1881.
- LEWIN, L[ouis]: Die Nebenwirkung der Arzneimittel. Zweite, vollständig neu bearbeitete Auflage, Berlin 1893.
- LEWIN, L[ouis]: Die Nebenwirkung der Arzneimittel. Dritte, neu bearbeitete Auflage, Berlin 1899.
- LIEBERMEISTER: Ueber die antipyretische Behandlung. VIII. Internationaler Medicinischer Congress zu Kopenhagen. Verhandlungen in den Sectionen. 4 Section für innere Medicin. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 10 (1884), S. 602–603.
- LIPOWSKI, I.: Anleitung zur Beurteilung und Bewertung der wichtigsten neueren Arzneimittel. Berlin 1908.
- LUHMANN, Niklas: Soziologie des Risikos. Berlin / New York 2003.
- LUPTON, Deborah: Risk. London / New York 1999.
- LYELL A.: Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. In: British Journal of Dermatology 68 (1956), S. 355–361.
- LYELL A.: A review of toxic epidermal necrolysis in Britain. In: British Journal of Dermatology 79 (1967), S. 662–671.
- LYELL A.: Toxic epidermal necrolysis (the scaled skin syndrome). A reappraisal. In: British Journal of Dermatology 100 (1979), S. 69–86.
- LYELL A.: Requiem for toxic epidermal necrolysis. In: British Journal of Dermatology 122 (1990), S. 837–839.
- MAGNELLO, Eileen / Anne HARTY (Hrsg.): The introduction of mathematical statistics into medical research: The role of Karl Pearson, Major Greenwood and Austin Bradford Hill. In: The road to Medical Statistics. Amsterdam New York 2002, S. 95–123.
- MAHNERT, Franz: Studien und Erfahrungen über Dr. Knorr's Antipyrin. Vortrag gehalten in dem Verein der Aerzte für Steiermark am 12. März 1888. Graz 1888.

- MAIO, Giovanni: Zur Philosophie der Nutzen-Risiko-Analyse in der ethischen Diskussion um die medizinische Forschung. In: *Ethica* 1 (2000), S. 385–404.
- MAIO, Giovanni: Ethik der Forschung am Menschen. Zur Begründung der Moral in ihrer historischen Bedingtheit. Stuttgart-Bad Cannstatt 2002 (Medizin und Philosophie Beiträge aus der Forschung; 6).
- MARTHEN, G.: Zur Anatomie der Sulfonalvergiftung. In: *Münchener Medicinische Wochenschrift* 42 (1895), S. 422–423.
- MARTIN, Aloys / Ludwig BINSWANGER: Das Chloroform in seinen Wirkungen auf Menschen und Thiere. Leipzig 1848.
- MATSUKI, Akitomo / Elémer ZSIGMOND: The first fatal case of chloroform anesthesia in the United States. In: *Anesthesia and Analgesia* 54 (1974), S. 152–154.
- MATTHES, M.: Beitrag zur hypnotischen Wirkung des Sulfonals. In: *Centralblatt für klinische Medizin* 9 (1888), S. 723–727.
- MATTHES, Max: Über Sulfonal. München 1889; ursprünglich Diss. med. München 1888.
- MAY, Ferdinand: Antipyrin, das neueste Antipyreticum. Vortrag, gehalten im allgemeinen ärztlichen Verein in Köln an 26. Mai. 1884. In: *Deutsche Medicinische Wochenschrift* 10 (1884), S. 387–392, 370–373, 405–407.
- MAYER, G.: Ueber individualisierende Antipyrese. Vortrag für die Frühjahresversammlung des Vereins der Aerzte des Regierungsbezirks Aachen, am 8. Mail 1884. In: *Deutsche Medicinische Wochenschrift* 10 (1884), S. 469–471.
- MAYER, Klaus: Die Sulfone: Eine Fallstudie zum Umgang mit Arzneimitteltoxizität. In: *Geschichte der Pharmazie* 62 (2010), S. 57–61.
- MEHNER, Heinz: „Noctal“ und „R 296“ als Schlaf- und Beruhigungsmittel bei Geisteskranken. In: *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 103 (1926). S. 220–224.
- MEHNER, Heinz: Unsere Erfahrungen mit einem neuen injizierbaren Schlaf- und Beruhigungsmittel bei Geistes- und Nervenkranken. In: *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 109 (1927). S. 142–150.

- MEISSEN: Antipyrin bei Phthise. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 10 (1884), S. 827–828.
- MENCZER, Leonard F. / Peter H. JACOBSON: Dr Horace Wells: The discoverer of general anesthesia. In: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 50 (1992), S. 506–509.
- MENDEL: Anwendung des Antipyrin bei Nervenkrankheiten. In: Therapeutische Monatshefte 1 (1887), S. 259–261.
- MERING, J.: Ist das Trional ein brauchbares Hypnoticum und besitzt es Vorzüge vor dem Sulfonal?. In: Therapeutische Monatshefte 10 (1896), S. 421–431.
- MERKEL, Friedrich: Ueber subcutane Antipyrin-Injektionen. Von der medicinischen Abtheilung des städtischen Krankenhauses zu Nürnberg. In: Münchener Medicinische Wochenschrift 35 (1888), S. 551–554.
- MEYER, H. H. / R. GOTTLIEB: Die Experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Berlin Wien 1910.
- MEYER, H. H. / R. GOTTLIEB: Die Experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Vierte, neubearbeitete Auflage, Berlin Wien 1920.
- MIKULICZ J. v.: Die Methoden der Schmerzbetäubung und ihre gegenseitige Abgrenzung. In: Archiv für klinische Chirurgie 64 (1901), S. 758–790.
- MOCKENHAUPT, Maja / J. RING: Drug-Induced Lyell's Syndrome (Toxic Epidermal Necrolysis). In: Pichler: Proceedings of the 13th International Congress of Allergology and Clinical Immunology. (1989), S. 455–461.
- MOCKENHAUPT, Maja.: The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Expert Review of Clinical Immunology 7 (2011), S. 803–813.
- MOELLER, Josef / Hermann THOMS: Real-Enzyklopädie der Gesamten Pharmazie. Handwörterbuch für Apotheker, Ärzte und Medizinalbeamte. Bd. 2: Antielektron–Birnl. Berlin/Wien 1904.
- MORGAN, J[ohn]: The dangers of chloroform and the safety and efficiency of ether, as an agent in securing the avoidance of pain in surgical operations. London, 1872.

- MÜLLER-JAHNCKE, Wolf-Dieter / Christoph FRIEDRICH / Ulrich MEYER: Arzneimittelgeschichte. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart 2005.
- MÜLLER, Friedrich: Beobachtungen über Antipyrin (Aus der med. Klinik des Geh.-Rath Prof. Gerhardt.) In: Centralblatt für klinische Medicin 5 (1884), S. 569–572.
- MÜLLER, Georg: Zur Anwendung des Sulfonals. In: Therapeutische Monatshefte 2 (1888), S. 378f.
- MYLES, Stephens: The Dawn of Drug Safety. Easton / Winchester 2010.
- N.N.1: Antipyrin. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 14 (1888), S. 1040.
- N.N.2: 1. Discussion über die Vorträge des Herrn A. Fränkel über Antipyrinbehandlung des acuten Gelenkrheumatismus und des Herrn P. Guttman: zur Aetiologie des acuten Gelenkrheumatismus und seiner Complicationen. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 12 (1886), S. 839–840.
- N.N.3: Alleged death from the inhalation of chloroform. In: Provincial Medical and Surgical Journal 13 (1848), S. 668–670.
- N.N.4: Antipyrin gegen Hämorrhoidalgeschwüre. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 14 (1888), S. 807.
- N.N.5: Antipyrin. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 14 (1888), S. 79.
- N.N.6: Antipyrin gegen Cerebrospinalmeningitis. Antipyrin gegen Diabetes. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 14 (1888), S. 893.
- N.N.7: Die methodische Sulfonalbehandlung bei Geisteskranken. Von Dr. Vorster (Königslutter). In: Therapeutische Monatshefte 5 (1891), S. 55.
- N.N.8: Ein tödlicher endender Fall von Sulfonal-Vergiftung. In: Therapeutische Monatshefte 4 (1890), S. 568.
- N.N.9: Königlich Preussische Arznei-Taxe für 1885. Berlin 1885.
- N.N.10: Migräne Antipyrin. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 14 (1888), S. 470.
- N.N.11: Pharmakologie und Toxikologie. Antipyrin. In: Berliner Klinische Wochenschrift 22 (1885), S. 338–339.

- N.N.12: Physiologische und therapeutische Beiträge zur Kenntnis des Antipyrins von Prof. Demme in Bern. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 11 (1885), S. 455.
- N.N.13: Referate. Pharmakologie und Toxikologie. In: Berliner Klinische Wochenschrift 21 (1884), S. 707–709.
- N.N.14: Seekrankheit Antipyrin. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 14 (1888), S. 495.
- N.N.15: Sulfonal-Tabletten. In: Pharmazeutische Centralhalle für Deutschland 49 (1888), S. 612.
- N.N.16: Sulfonalvergiftung. In: Internationale klinische Rundschau 5 (1891), S. 482.
- N.N.17: Therapeutische Notizen. (Ueber die Wirkung des Antipyrin). In: Münchener Medicinische Wochenschrift 35 (1888), S. 209.
- N.N.18: Therapeutische Notizen. 35. Sulfonal, ein neues Schlafmittel. In: Wiener Medicinische Wochenschrift. 38 (1888), S. 550.
- N.N.19: Therapeutische Notizen. Antipyrin als schmerzstillendes Mittel bei Entbindungen. In: Münchener Medicinische Wochenschrift 35 (1888), S. 597.
- N.N.20: Therapeutische Notizen. Antipyrin ein Specificum gegen Keuchhusten. In: Münchener Medicinische Wochenschrift 35 (1888), S. 596–597.
- N.N.21: Therapeutische Notizen: (Toxische Wirkung des Antipyrin). In: Münchener Medicinische Wochenschrift 35 (1888), S. 121.
- N.N.22: Ueber die häufigste Ursache der Unglücksfälle durch Einathmung von Chloroform. In: Miszelle 7 (1850), S. 319.
- N.N.23: Use of chloroform. In: Provincial Medical and Surgical Journal 12 (1848), S. 28.
- N.N.24: Wirkung des Antipyrins auf die Zähne. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 14 (1888), S. 915.
- N.N.25: XI Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. Sitzung vom 12. März 1894. In: Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten X (1894), S. 281–286.

- NEMES, Csaba Nikolaus: Evolution der Anästhesie in Deutschland nach 1846: Die ersten fünfzig Jahre bis zu Beginn der Lokal- und Regionalanästhesie, endotrachealen Intubation und Überdrucknarkose (1847–1905). Überlingen 2011.
- NEUBAUER, Otto: Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag. II. Reihe. Nr. 10. Hämatoporphyrin und Sulfonalvergiftung. In: Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie 43 (1900), S. 456–470.
- NEUMANN, H. Antipyrin bei akutem Gelenk-Rheumatismus. Aus dem städtischen Krankenhaus Moabit in Berlin. In: Berliner Klinische Wochenschrift 22 (1885), S. 589–592.
- NEUMANN, Karl Georg: Heilmittellehre nach dem bewährtesten Erfahrungen und Untersuchungen. Zweite Auflage, Erlangen 1850.
- NEWHAM, W: Dislocation of the humerus reduced under the influence of chloroform, with observations. In: Provincial Medical and Surgical Journal 12 (1848), S. 232–233.
- NOTHNAGEL, H / M.J., ROSSBACH.: Handbuch der Arzneimittellehre. Siebente Auflage, Berlin 1894.
- OBENAUER: Bemerkung über den Nutzen einiger neuerer Arzneimittel. 1. Das Sulfonal. In: Archiv für klinische Medizin (1889), S. 236–240.
- OESTREICHER, Carl: Zur Wirkung des Sulfonals. In: Berliner Klinische Wochenschrift 25 (1888), S. 501f.
- OPPLER, S.: Zur Geschichte des Schwefeläthers und des Chloroforms. In: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 19 (1883), S. 118–122.
- OTT, Adolf: Zur Kenntnis der neuen Arzneimittel: Phenacetin und Sulfonal. In: Prager Medicinische Wochenschrift 13 (1888), S. 432–434.
- PAGEL, Julius Leopold (Hrsg.): Biographisches Lexikon hervorragender Ärzte des neunzehnten Jahrhunderts. Mit einer historischen Einleitung. Berlin / Wien 1901; Nachdruck Basel usw. 1989.
- PATZLAFF, Martin M.: Aktuelle Tendenzen und Anforderungen in der Arzneimittelentwicklung. In: Pharmind 7 (2003), S. 627–629.

- PEDELL: L'Antipyrina nuova antipiretico. [Das Antipyrin ein neues Antipyreticum.] - Communicatione preliminare pel Prof. E. Maragliano. - La Salute-Italia medica 21/84. In: Deutsche Medizinal-Zeitung 2 (1884), S. 90.
- PENZOLDT, [F.] / E. SARTORIUS: Antipyrin in der Kinderpraxis. Aus der stationären medicinischen Poliklinik in Erlangen. In: Berliner Klinische Wochenschrift 21 (1884), S. 641–642.
- PERNICK, Martin: The calculus of suffering in nineteenth-century surgery. In: The Hastings Center Report 13 (1983), S. 26–36.
- PETERSEN, O.: Einige Worte über Antipyrin. - [Aus der propädeut.-therapeutischen Klinik des Prof. Manasseïn.] – Vom Privatdozenten Dr. A. Sassjesky-St. Petersburg.- Wratsch 25/84, russ. In: Deutsche Medizinal-Zeitung 2 (1884), S. 400.
- PIERCE, Ellison: Monitoring instruments have significantly reduced anesthetic mishaps. In: Journal of Clinical Monitoring 4 (1988), S. 111–114.
- POSADSKY, S. Antipyrin bei crupöser Pneumonie. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 12 (1886). S. 636–639, 660–662.
- POULSSON, E.: D. Stewart. A new mode of exhibiting sulphonal. In: Fortschritte der Medicin 9 (1891), S. 553f.
- POVACZ, F.: Geschichte der Unfallchirurgie. 2., unveränderte Auflage, Heidelberg 2007.
- PRIBRAM, Alfred: Ueber das Antipyrin. In: Prager Medicinische Wochenschrift 9 (1884), S. 389–390.
- PRIOR: P. Guttmann. Über Antipyrin. (Verein für innere Medicin am 14. Juni 1884.) (Deutsche med. Wochenschrift 1884. No. 31.) In: Centralblatt für klinische Medicin 5 (1884), S. 598–599.
- PUSINELLI: Ueber Antipyrin. Aus der medicinischen Abteilung des Herrn Geh.-Rath dr. Fiedler am Stadtkrankenhaus zu Dresden. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 11 (1885), S. 145–148.
- QUINCKE: Eigenthümlicher Farbstoff im Harn – Sulfonalvergiftung?. In: Berliner Klinische Wochenschrift 29 (1892), S. 889–890.
- RABBAS, G.: Ueber die Wirkung des Sulfonals. Aus der psychiatrischen Klinik zu Marburg. In: Berliner Klinische Wochenschrift 25 (1888), S. 330–332.

- RANK, C.: Ueber den therapeutischen Werth des Antipyrin. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 10 (1884), S. 373–374.
- REIHLEN, Max: Über Antipyrin. Nach Beobachtungen aus dem städtischen Krankenhaus zu Nürnberg. Stuttgart 1885; ursprünglich Diss. med. München 1884.
- RIESER, U. M.: Narkose und Neuralgie in „Schmidt’s Jahrbüchern“ (1834–1858). (Züricher Medizingeschichtliche Abhandlungen; 115); Diss. med. Zürich 1976.
- RIESS, L.: Ueber Stickstoffausscheidung bei antipyretischer Fieberbehandlung. In: Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie 32 (1887), S. 127–154.
- RITSERT, E.: Nachweis von Sulfonal. In: Pharmaceutische Zeitung 33 (1888), S. 312.
- RITTER VON RITTERSHAIN, G.: Die exfoliative Dermatitis jüngerer Säuglinge. In: Central-Zeitung für Kinderheilkunde 2 (1878), S. 3–23.
- RÖSE, Wolfgang: Der Anästhesist und seine fünf Sinne. In: Magdeburger Wissenschaftsjournal 1-2 (2001), S. 61–68.
- ROSENBACH, O.: Filehne, Ueber das Antipyrin, ein neues Antipyreticum. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 10 (1884), S. 773.
- ROSENBACH, Ottomar: Aus der medicinischen Abteilung des Hospitals zu Allerheiligen in Breslau. Ueber Sulfonal und Amylenhydrat. Bemerkung zur Methodik der Prüfung von Schalfmitteln. In: Berliner Klinische Wochenschrift 25 (1888), S. 481–482.
- ROSENTHAL, Carl: Einiges zur Theorie des Fieberprocesses und der Wirkung der Antipyretica. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 14 (1888), S. 146.
- ROSIN, Heinrich: Ueber die Wirkung des Sulfonals. In: Berliner Klinische Wochenschrift 25 (1888), S. 499–501.
- ROTHSTEIN, William: Public health and the risk factor: A history of an uneven medical revolution. New York 2008.
- ROYAL MEDICAL AND CHIRURGICAL SOCIETY OF LONDON: Report of the committee appointed by the Royal Medical and Chirurgical Society to inquire into the uses and the physiological, therapeutical, and toxic effects of chloroform, as well as into the best mode of administering it, and of obviating any ill consequences resulting from its administration. London 1864.

- SABARTH, Friedrich: Das Chloroform. Eine Zusammenstellung der bisher über dasselbe gemachten wichtigsten Erfahrung und Beobachtungen vorzüglich in physiologischer und medizinischer Beziehung. Würzburg 1866.
- SALGÓ, J.: Hyoscin und Sulfonal. In: Wiener Medizinische Wochenschrift 38 (1888), S. 745–749.
- SALKOWSKI, E.: Ueber Vorkommen und Nachweis des Hämatoporphyrins im Harn. In: Zeitschrift für Physiologische Chemie 15 (1891), S. 286–309.
- SARTORIUS, Ernst: Antipyrin in der Kinderpraxis. Erlangen 1885; ursprünglich Diss. med. München 1885.
- SCHADEWALDT, Hans: Die Nebenwirkungen der Heilmittel aus medizinhistorischer Sicht. In: Deutsche Apotheker Zeitung 13 (1981), S. 657 – 659.
- SCHÄFFER, Emil: Zur Kenntnis der Sulfonalwirkung. Vortrag, gehalten in der XXIV. Jahresversammlung südwestdeutscher Irrenärzte in Karlsruhe, 6. November 1892. In: Therapeutische Monatshefte 7 (1893), S. 57–60.
- SCHAUMANN, C.: Ueber den Einfluss des Sulfonals und Trional auf den Stoffwechsel beim Menschen. In: Therapeutische Monatshefte 8 (1894), S. 383–385.
- SCHEDTLER, H.: Referate. Zur Lehre von der Sulfonalwirkung. In: Therapeutische Monatshefte 8 (1894), S. 359.
- SCHEDTLER, H.: Zur Lehre der Sulfonalwirkung. In: Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin 50 (1894), S. 465–498.
- SCHLEICH, C[arl] L[udwig]: Schmerzlose Operationen. Oertliche Betäubung mit indifferenten Flüssigkeiten. Psychophysik des natürlichen und künstlichen Schlafes. Berlin 1894.
- SCHLEICH, C[arl] L[udwig]: Schmerzlose Operationen. Örtliche Betäubung mit indifferenten Flüssigkeiten. Psychophysik des natürlichen und künstlichen Schlafes. Fünfte verbesserte und vermehrte Auflage, Berlin 1906.
- SCHLEICH, Carl Ludwig: Besonnte Vergangenheit Lebenserinnerungen 1859–1919. Berlin 1921.

- SCHLICH, Thomas: Risk and medical innovation. In: Schlich, Thomas / Ulrich Tröhler: The Risks of Medical Innovation. Risk perception and assessment in historical context. London New York 2006, S. 1–19.
- SCHMEY: Zur Wirkung des Sulfonals. In: Therapeutische Monatshefte 2 (1888), S. 319.
- SCHMIEDEBERG, O. / St. FAUST: Grundriss der Pharmakologie in Bezug auf Arzneimittellehre und Toxikologie. 7. Auflage, Leipzig 1913.
- SCHMIEDEBERG, Oswald: Grundriss der Arzneimittellehre. Zweite Auflage, Leipzig 1888.
- SCHMITZ, Rudolf: Von den Anfängen bis zum Ausgang des Mittelalters. Eschborn 1998 (Geschichte der Pharmazie / R. Schmitz; 1).
- SCHÖMAN, Xaver: Lehrbuch der allgemeinen und speciellen Arzneimittellehre als Leitfaden zu academischen Vorlesungen und zum Selbststudium. Jena 1857.
- SCHÖNBAUER, L. (Hrsg.): Zur Geschichte der Anästhesie. 6 Bde. Wien 1948 (Beiträge zur Geschichte der Medizin; 3).
- SCHOTTEN: Ein weiterer Fall von Sulfonal-Exanthem. In: Therapeutische Monatshefte 4 (1890), S. 187.
- SCHOTTEN: Ueber unangenehme Nachwirkungen des Sulfonals. In: Therapeutische Monatshefte 2 (1888), S. 555–556.
- SCHROFF, von Carl D. Ritter / Carl Ritter von SCHROFF jun.: Lehrbuch der Pharmakologie mit besonderer Berücksichtigung der österreichischen Pharmacopoe vom Jahre 1869 und der Pharmacopoea Germanica 1872. Vierte vermehrte Auflage, Wien 1873.
- SCHUCHARDT, Hermann: Die Nebenwirkung der Antipyretica. Diss med. Freiburg 1890.
- SCHULZ, Richard: Behandlung des Typhus abdominalis mit Antipyrin. Aus dem herzoglichen Krankenhause zu Braunschweig. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 11 (1885), S. 480.
- SCHULZE, Ernst: Trional und Tetronal bei Geisteskranken. In: Therapeutische Monatshefte 5 (1891), S. 538–543.

- SCHWALBE, Julius: Zur klinischen Würdigung der Sulfonalwirkung. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 14 (1888), S. 499–504.
- SCHWARZ, A.: Repetitorium der Arzneimittellehre zum Gebrauche für Studierende der Medizin sowie als Handbuch für den praktischen Arzt. 3. vollständig umgearbeitete und ergänzte Auflage, Leipzig 1918.
- SEIFERT, Otto: Die Nebenwirkung der modernen Arzneimittel. 2 Bde. Würzburg 1915.
- SEIFERT: Cahn (Straßburg i. E.). Über Antipyrin und Antipyrinexanthem. (Berliner klin. Wochenschrift 1884. No. 36.). In: Centralblatt für klinische Medizin 5 (1884), S. 771–772.
- SEIFERT: Guttman. Über die Wirkung des Antipyrin. (Berliner Klin. Wochenschrift 1884. No. 20.) In: Centralblatt für klinische Medizin 5 (1884), S. 469.
- SEIFERT: May (Köln). Antipyrin das neuestes Antipyreticum. (Deutsche med. Wochenschrift 1884. No. 24–27.) In: Centralblatt für klinische Medizin 5 (1884), S. 581.
- SELBY, Robert: Chloroform: Its benefits and its dangers. In: The Lancet 51 (1848), S. 190.
- SIMPSON James: The obstetric memoirs and contributions of James Y. Simpson. Volume II, Philadelphia 1856.
- SIMPSON, J.: Simpson on chloroform. An account of a new anæsthetic agent as a substitute for sulphuric ether in surgery and midwifery. London 1847.
- SMITH, Cedric M.: Origin and uses of primum non nocere above all, do no harm. In: Journal of Clinical Pharmacology 45 (2005), S. 371–377.
- SMITH, J. W.: Ueber das physiologische Verhalten des Sulfonals. In: Zeitschrift für Physiologische Chemie 17 (1893), S. 1–7.
- SMITH, J. William: Ueber das physiologische Verhalten des Sulfonals. In: Therapeutische Monatshefte 2 (1888), S. 507–510.
- SNEADER W.: Drug Discovery. A History. Glasgow 2005.
- SOBERNHEIM, G.: Ein Beitrag zur Lehre von der Hämatorporphyrinurie. In: Deutsche Medicinische Wochenschrift 18 (1892), S. 566–567.

- SPETER, Max: Zur Geschichte des hundertjährigen Chloroforms und der Chloroformnarkose. In: Schmerz, Narkose, Anaesthesie 7/8 (1931), S. 261–264.
- SPITZ, B.: Ein eigenthümlicher Fall von Dermatitis, hervorgerufen durch Antipyrinbehandlung. In: Therapeutische Monatshefte 1 (1887), S. 347–348.
- STEINACKER, Hugo: Ueber antipyretische Arzneimittel. Stuttgart 1886; ursprünglich Diss. med. Tübingen 1885.
- STEINER, M.: Ueber Sulfonal. In: Therapeutische Monatshefte 3 (1889), S. 459.
- STEVENS A. M. / JOHNSON F. C.: A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia; report of two cases in children. In: The American Journal of Diseases of Children 24 (1922), S. 526–533.
- STOLZ, Rüdiger: „Und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.“ Ludwig Knorr und die Entdeckung der ersten synthetischen Arzneimittel. Weimar 2012.
- STRATMANN, Linda: Chloroform. The Quest of Obivion. Gloucestershire 2003.
- STRAUSS: Zur Wirkung des Antipyrins. In: Berliner Klinische Wochenschrift 22 (1885), S. 562.
- STÜHLINGER: Ueber die Einwirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Wärmehaushalt gesunder und kranker Tiere. In: Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie 43 (1900), S. 166–192.
- TAPPEINER, H[ermann] von. Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre. Unter besonderer Berücksichtigung der deutschen und österreichischen Pharmakopoe. Leipzig 1890.
- TAUBER, Eduard: Die Anaesthetica. Eine Monographie mit besonderer Berücksichtigung von zwei neuen anästhetischen Mitteln. Kritisch und experimentell bearbeitet. Berlin 1881.
- THEWS, G. / Ernst MUTSCHLER / Peter VAUPEL: Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen. Stuttgart 1999.
- THORPE, C. M. / A. A. SPENCE: Clinical evidence for delayed chloroform poisoning. In: British Journal of Anaesthesia 79 (1997), S. 402–409.
- TILMANN, Otto: Antipyrin das neueste Antipyreticum. Diss. med. Berlin 1884.

- TOELLNER, Richard: Die ethische Verantwortung beim medizinischen Versuch am Menschen – von der einsamen Gewissensentscheidung des Arztes bis zur medizinischen Ethik-Kommission. In: Kaiser, Wolfram / Arina Völker (Hrsg.): Ethik in der Geschichte von Medizin und Naturwissenschaften. Beiträge zur Universitätsgeschichte. Halle - Wittenberg 1985, S. 185–197.
- TRÖHLER, Ulrich: Was ist therapeutische Erfahrung?. In: Deutsches Ärzteblatt 88 (1991), S. B-2156 – 2162.
- UMBACH, Carl: Ueber den Einfluss des Antipyrins auf die Stickstoffausscheidung. In: Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie 21 (1886), S. 161–168.
- UMPFENBACH: Zur Sulfonal- und Chloralamid-Therapie. In: Therapeutische Monatshefte 4 (1890), S. 66–68.
- UNVERRICHT: Bielschowsky. Beiträge zur Antipyrinbehandlung. In: Fortschritte der Medizin 2 (1884), S. 677–679.
- UNVERRICHT: Rank. Ueber den therapeutischen Werth des Antipyrins. In: Fortschritte der Medizin 2 (1884), S. 485–489.
- UNVERRICHT: Sara Welt. Klinische Beobachtungen über die antifebrile Wirkung des Antipyrin und Thallin nebst Bemerkungen über individuelle Antipyrese. In: Fortschritte der Medizin 4 (1886), S. 200–202.
- VORSTER: Die methodische Sulfonalbehandlung bei Geisteskranken. In: Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin 47 (1891), S. 29–52.
- WAHRIG, Bettina / Angelika NEUBAUER-STOLTE: 1929 – Louis Lewin und das Ende der Toxikologie. In: Eschenbruch, Nicholas / Viola Balz / Ulrike Klöppel / Marion Hülverscheidt (Hrsg.): Arzneimittel des 20. Jahrhunderts. Historische Skizzen von Lebertran bis Contergan. Bielefeld 2009, S. 77–102.
- WALDENBURG, L. / Carl Eduard SIMON: Handbuch der allgemeinen und speciellen Arzneiversorgungslehre. Siebente, neu bearbeitete Auflage der Arzneiverordnungslehre von Posner und Simon. Berlin 1870.
- WALSER, Hans H.: Zur Einführung der Äthernarkose im deutschen Sprachgebiet im Jahre 1847. Aarau 1957.

- WEBER, Ernst: Ueber die nachtheiligen Nebenwirkungen der Arzneimittel aus der aromatischen Reihe. Berlin 1882; ursprünglich Diss. med. 1882.
- WEBER, Otto: Über die Anwendung der schmerzstillenden Mittel im Allgemeinen und des Chloroforms im Besonderen. (Vortrag gehalten im Museum zu Heidelberg). Berlin 1867.
- WEGNER, A. B.: Chloroform Pictet. In: Apotheker-Zeitung 26 (1892), S. 163–164.
- WELT, Sara: Klinische Beobachtung über die antifebrile Wirkung des Antipyrin und Thallin nebst Bemerkungen über individuelle Antipyrese. In: Deutsches Archiv für klinische Medicin 38 (1886), S. 81–121.
- WERBER, W. J. A.: Lehrbuch der speciellen Heilmittellehre für Vorlesungen und zum Selbststudium. Erlangen 1868.
- WERBER, W. J. A.: Lehrbuch der speciellen Heilmittellehre für Vorlesungen und zum Selbststudium. Erlangen 1868.
- WIESEMANN, Claudia: Die Beziehung der Medizinethik zur Medizingeschichte und Medizintheorie. In: Ethik in der Medizin als interdisziplinäres Forschungsfeld 18 (2006), S. 337–341.
- WIMMER, Wolfgang: Wir haben fast immer was Neues. Gesundheitswesen und Innovationen der Pharma-Industrie in Deutschland, 1880–1935. Berlin 1994 (Schriften zur Wirtschafts - und Sozialgeschichte; 43); ursprünglich Diss. phil. Berlin 1993.
- WITTE, Friedrich: Vergleichende Versuche über den Einfluss des Chloroforms und Aethers auf den Blutkreislauf bei Anwendung dosierter Gemische. Diss. med. Göttingen 1898.
- WOLF, E.: X. Praktische Notizen. Zur Casusistik der Sulfonalwirkung. In: Berliner Klinische Wochenschrift 26 (1889), S. 243–244.
- WORTHEN, Dennis B.: Lyman Frederick Kebler (1863–1955). In: Journal of the American Pharmacists Association 50 (2010), S. 429–432.
- WULF, H.: Eduard C.J. von Siebold: Geschichte der Anästhesie. “Über die Anwendung der Schwefel-Äther-Dämpfe in der Geburtshülfe“ (1847). In: Anaesthesist 47 (1998), S. 496–500.

- WYNNE, Nolan A. / Armstrong DAVISON: Chloroform since 1912. In: International Anesthesiology Clinics 8 (1970), S.189–202.
- ZERNER, Th.: Erfahrung über Sulfonal. In: Wiener Medizinische Wochenschrift. 38 (1888), S. 1513–1514, 1546–1548.
- ZIMMERMANN, Johann Georg: Von der Ruhr unter dem Volke im Jahr 1765, und denen mit derselben eingedrungenen Vorurtheilen, nebst einigen allgemeinen Aussichten in die Heilung dieser Vorurtheile. Zürich 1767.
- ZIMMERMANN, M.: Geschichte der Schmerztherapie 1500 bis 1900. In: Schmerz 21 (2007), S. 297–306.

Lebenslauf

Name: Axel Schneider
Geburtsdatum: 11. September 1978
Geburtsort: Mannheim

Schul Ausbildung:

08.1985 bis 07.1989 Grundschole, Rabanus Maurus Schule, Oestrich-Winkel
08.1989 bis 07.1995 Hildegardis Realschole, Rüdesheim
08.1995 bis 07.1998 Friedrich-List-Schole, Wiesbaden
Abschluss Allgemeine Hochschulreife
08.1998 bis 07.1999 Ausbildung zum Chemisch Technischen Assistenten, Wiesbaden

Bundeswehr:

07.1999 bis 04.2000 Deines Bruchmüller Kaserne Lahnstein.
Ableistung der allgemeinen Wehrpflicht

Studium:

04.2000 bis 10.2004 Studium der Pharmazie, Johannes Gutenberg Universität Mainz
10.2004 bis 04.2005 Praktikum bei Sanofi-Aventis in Frankfurt
04.2005 bis 10.2005 Praktikum Sonnen-Apotheke in Taunusstein Wehen
21.11.2005 Approbation zum Apotheker

Beruflicher Werdegang:

12.2005 bis 12.2006 Filialleiter der Apotheke am Bahnhof in Boppard
01.2007 bis 06.2007 Welfenhof Apotheke in Wiesbaden
07.2007 bis heute Desma GmbH, Mainz-Kastel
- stellv. Stufenplan- und Informationsbeauftragter / dep. QPPV
- Qualitätssicherung

ERKLÄRUNG

Ich versichere, daß ich meine Dissertation

„Primum nil nocere – Zur Nutzen-Risiko-Bewertung früher synthetischer Arzneistoffe“

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Hohenstein, den 14.05.2014


.....
(Unterschrift mit Vor- und Zuname)

